平成２３年度経済産業省委託事業

平成２３年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）

事業報告書

平成２４年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所

序

超高齢社会を迎え、長寿と高いＱＯＬの両立を実現する医療技術に対する国民の期待はますます高まっている。高度化する現代の医療を技術面から支える医療機器技術の進歩は、検査・診断から治療・リハビリに至るあらゆる医療場面において大きな役割を果してきた。しかし、近年の医療機器の産業動向をみるかぎり、我が国では研究開発から製品化に至るまでの道筋が明確でないためか、新製品開拓への機運に乏しいとの印象である。

新しい医療機器が製品として医療現場で多用されていくためには、医療機器の技術シーズ開発だけでなく、医療機器の性能や安全性の評価などに関して客観的な評価法および指標を確立することが不可欠である。これによって、研究開発の指針と事業の経済見通しを明確化できるとともに、安心して製品を世に送り出すことが可能となる。この意味で、これらの内容を規定した医療機器開発ガイドラインの策定は医療機器産業振興に対して不可欠な事業と考える。

平成１５年から１７年にかけて改正薬事法が順次施行され、平成１６年４月には（独）医薬品医療機器総合機構も発足した。このような状況のなかで、平成１７年度、経済産業省に「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」が、また、厚生労働省に「次世代医療機器評価指標検討会」が設置され、これらが合同してガイドラインの検討が開始された。そこでガイドライン検討対象５分野が選定されたことは、歴史的事業といっても過言ではない。

（独）産業技術総合研究所は経済産業省より平成２３年度「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」を受託し、選定分野に関してガイドライン作成のための実務委員会を構成した。また、関連の医学系・工学系学会および関連企業からの専門家を中心としたワーキンググループを組織し、医療機器開発における開発ガイドライン策定のための問題点の抽出と討議を行った。加えて、諸外国における医療機器に関する基準やガイドラインの調査や評価項目設定のための実証試験を実施してガイドラインの策定に反映させた。これらの結果、ここに２件の開発ガイドライン(案)と２件の開発ガイドライン（改訂案）を提案するに至った。

本報告書はこれらの経緯をまとめたもので、医療機器産業の活性化につながる一助になれば幸いである。

最後に、これらの成果は、各開発ＷＧ委員のご尽力によるところが大きく、ここに感謝申し上げる次第である。

平成２４年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
委員長　　赤松　幹之

目　次

Ⅰ．事業目的 1

Ⅱ．事業の背景 3

Ⅲ．事業内容 5

Ⅳ．実施体制 7

Ⅴ．事業成果 15

Ⅴ－１

Ⅴ－１－１　再生医療分野（細胞シート） 16

Ⅴ－１－２　再生医療分野（組織［軟骨］再生における性能評価技術） 33

Ⅴ－１－３　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性インプラント） 76

Ⅴ－１－４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット） 129

Ⅴ－１－５　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ） 139

Ⅴ－１－６　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置） 228

Ⅴ－１－７　運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器） 265

Ⅴ－１－８　プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器） 279

Ⅴ－２　　過去に策定した開発ガイドラインの英文化 288

Ⅴ－３　　次世代医療機器　開発ガイドライン・評価指標セミナーの報告 289

Ⅵ．事業の評価と今後への課題 307

Ⅰ．事業目的

我が国の医療機器産業はここ十数年来、輸入超過の状態にあり、産業界は新技術開発への機運が乏しい。新規開発する技術が革新的であればあるほど、事業者にとって試験内容や審査期間を事前に予測することが困難となり、産業の発展に歯止めをかけている。これにはさまざまな原因が考えられるが、高度医療機器の臨床導入の迅速化を図るためには、開発と薬事審査と保険収載の迅速化を、バランスよく推進する仕組みが必要である。

このため、経済産業省では、厚生労働省と連携して、次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会を開催し、審査開始前に、開発に必要な評価項目や試験方法等を具体的に決めた開発ガイドラインの策定と、製造販売、承認審査等の基準を決めた評価指標を作成することになった。

次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）
医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）
合同検討会について

○　厚生労働省：審査の迅速化の観点
○　経済産業省：開発の迅速化の観点

第１回合同検討会：平成１７年８月４日
・各検討会の設置趣旨について
・評価指標ガイドラインについて
・評価ガイドライン設定の対象候補について

第２回合同検討会：平成１７年９月１３日
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・「評価指標ガイドライン」の作成体制及び方向性について

第３回合同検討会：平成１８年３月１６日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・次年度の検討事項について

第４回合同検討会：平成１８年６月１５日
・「評価指標ガイドライン」を作成する分野について
・平成１７年度ＷＧ報告書について

第５回合同検討会：平成１８年１１月２４日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第６回合同検討会：平成１９年５月２１日
・平成１８年度各ＷＧでの検討結果報告について
・厚生労働省、経済産業省における今後の対応方針について
・平成１９年度事業の進め方について

第７回合同検討会：平成２０年３月２４日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第８回合同検討会：平成２１年３月１７日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

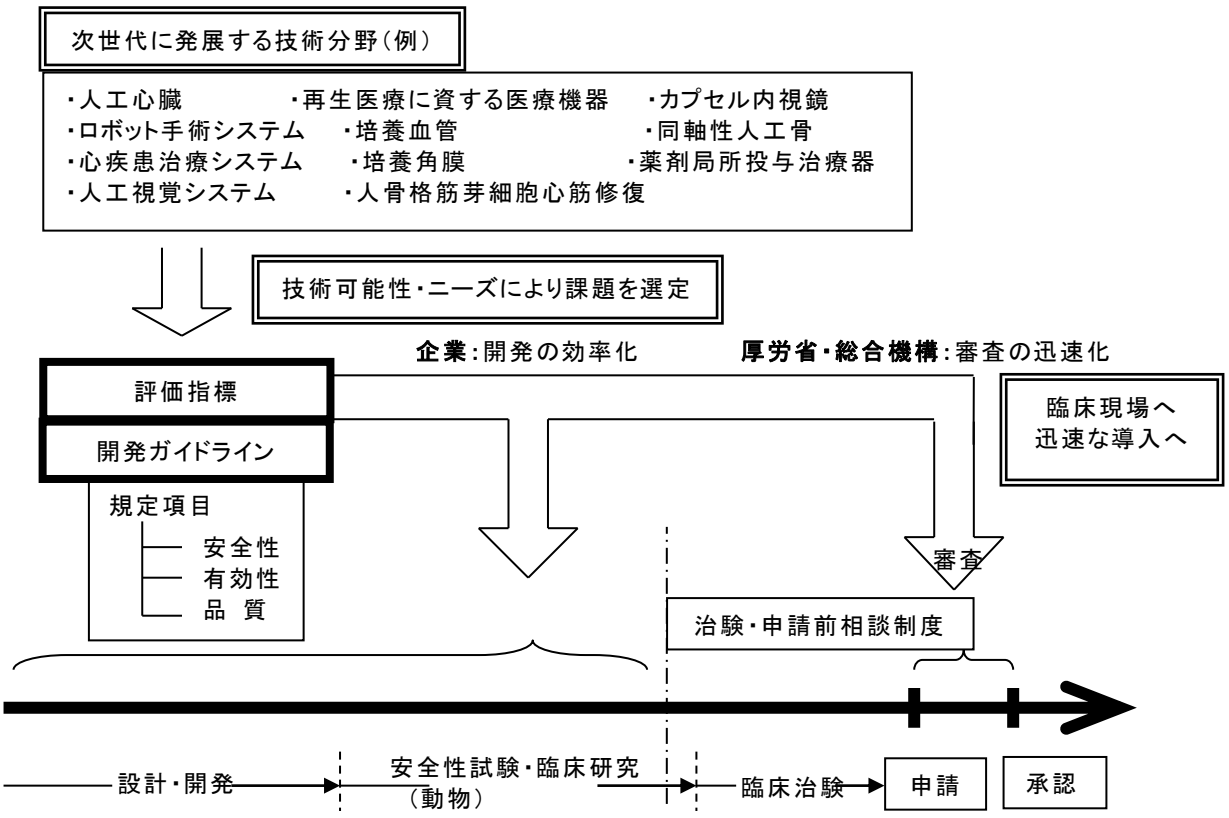
第９回合同検討会：平成２２年３月１５日
・平成２１年度各ワーキンググループでの検討状況報告について
・　今後の進め方について

第１０回合同検討会：平成２３年３月７日
・平成２２年度各ワーキンググループでの検討状況報告について
・今後の進め方について

第１１回合同検討会：平成２４年３月９日
・各ＷＧでの検討状況報告について
・今後の進め方について

検討すべき課題は次世代技術分野の中から選定し、これらの技術分野に関する調査・検討等の支援、必要に応じて工学的支援、実証試験等を行うこととした。本委託事業では、そのうち審査までの開発の効率化についてガイドラインを検討する。

次世代医療機器評価指標及び開発ガイドラインの整備



注)総合機構:独立行政法人医薬品医療機器総合機構

Ⅱ. 事業の背景

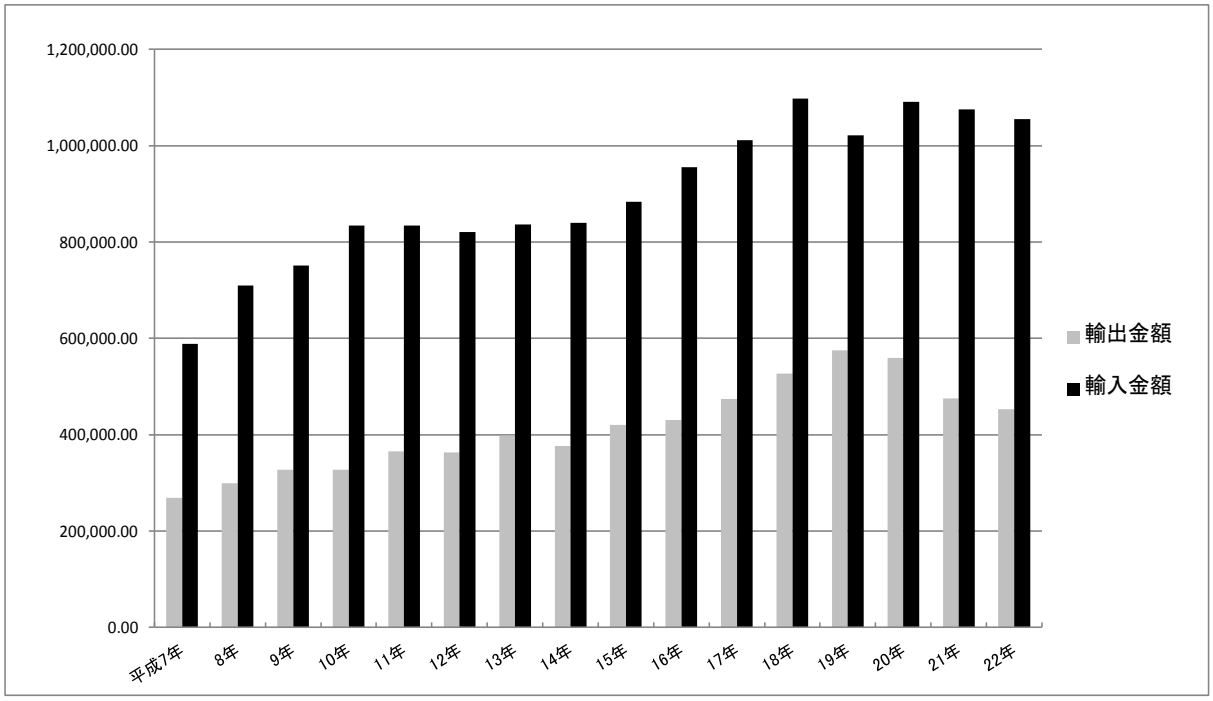
我が国の医療機器市場においては、十数年にわたり輸入超過が続いているが、我が国の極めて高い工業生産技術やＩＴ機器生産技術から見て、その原因は高度医療機器の技術開発力や生産力が低いことでないことは明らかである。診断用医療機器もかつての国際競争力を失いつつあり、治療用医療機器では欧米から１０年遅れていると言われて久しい。例えば、循環器領域で臨床使用されている人工弁やペースメーカーは、すべて欧米諸国からの輸入に依存しており、しかも旧式なデバイスしか使われておらず、我が国で新規開発された製品で臨床使用されているものは皆無である。

その原因の一つは、研究施設や開発企業が高度管理医療機器（クラスⅢ、Ⅳ）に分類される医療機器の開発を開始してから、その機器が臨床治験を経て市販製品として市場に提

供できるようになるまでに、我が国では所要時間の予測が立たず、長時間を要する場合もあり、さらに経済的な予測も立たないことだと考えられている。

医療機器の輸出入額

（薬事工業生産動態統計より）



また、我が国での医療機器製品の価値評価（アセスメント）が、研究開発から臨床応用まで一貫して、体系的に行われていないことも一因である。近年、外国製品に押され気味の医療産業の振興策に関わる議論が始まっており、ここで医療機器の適正評価の仕組みの検討を行うことは大きな意義がある。研究開発の中心となる前臨床試験の円滑な推進、および製品化に関わる支援を目的に、リスクとベネフィットの議論などを含め、医療機器の評価プロセスについて、関係者間で共通認識をもつ仕組みを構築することが必要である。

本事業により、医療機器開発に関わるガイドラインが策定され、それが普及することにより、研究開発から薬事承認に至るプロセスが明確化されれば、供給者のリスク低減や新たなビジネスチャンスの拡大が期待される。

Ⅲ．事業内容

経済産業省に設置された「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と、厚生労働省に設置された「次世代医療機器評価指標検討会」との合同検討会において、評価指標の作成と開発ガイドラインの策定が求められた。これに対して経済産業省の開発ガイドライン策定事業において、下表の８課題を選定した。本事業では、これら各課題における開発ガイドライン策定のためのワーキンググループにおいて、議論、技術調査、実証試験などを行い、その成果を報告書にまとめた。

開発ガイドラインの策定

	ガイドライン策定対象分野	検討が予定される具体例
課題１	再生医療	細胞シート
課題２	再生医療	組織(軟骨)再生における 性能評価技術
課題３	体内埋め込み型材料	高生体適合性（カスタムメイド） インプラント
課題４	ナビゲーション医療	手術ロボット
課題５	テーラーメイド医療用診断機器	遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ
課題６	画像診断	コンピュータ診断支援装置
課題７	運動機能回復訓練機器	運動機能訓練用医療機器
課題８	プラズマ応用技術	プラズマ処置機器

１．開発ガイドラインの策定

(1)ワーキンググループおよび実務委員会の設置

ガイドライン策定のために、上記８課題それぞれに、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等の有識者から構成されるワーキンググループ（以下「ＷＧ」という。）を設置した。また、各ＷＧの円滑な運営を図るため、産業技術総合研究所内に実務委員会を設置し、課題間における作業調整、進捗管理、厚生労働省・経済産業省などとの調整を行った。

(2)医療機器開発ガイドラインに係わる調査

産業技術総合研究所において、諸外国の実態調査、ガイドラインに係わる技術調査などを実施した。

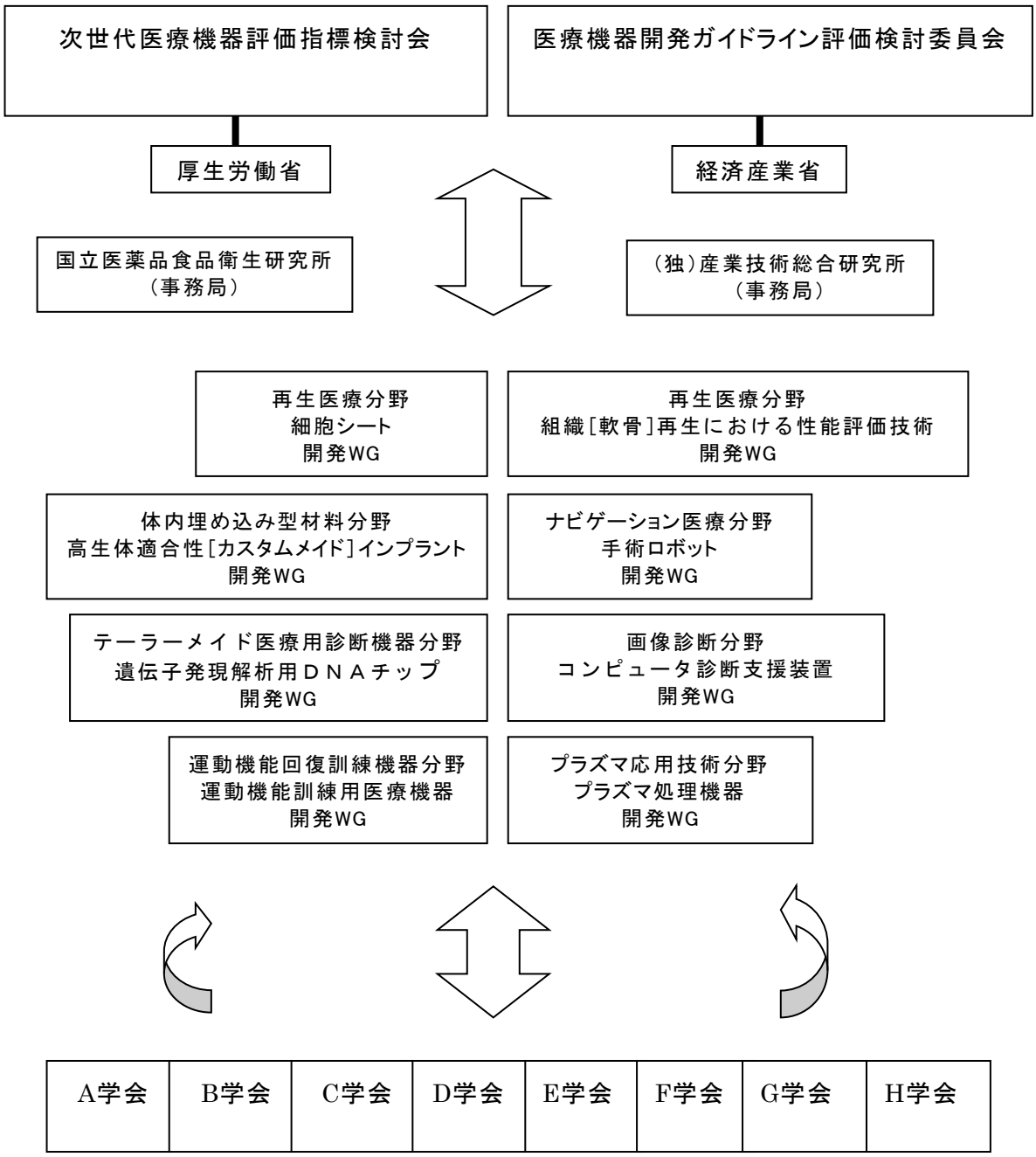
また、ガイドラインの策定に必要な耐久性試験や強度試験などの実証試験を実施した。

２．普及活動

本事業において、これまでに提案した開発ガイドラインは、経済産業省のホームページにて公開された
（http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html）。

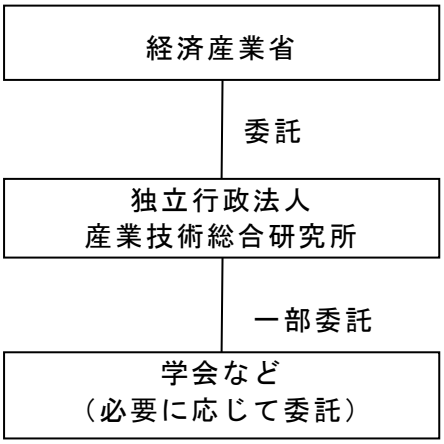
学会における講演、工業会に対する解説、英文化して諸外国へ発信などを実施し、普及に努めた。

医療機器評価指標・開発ガイドライン策定事業の進め方

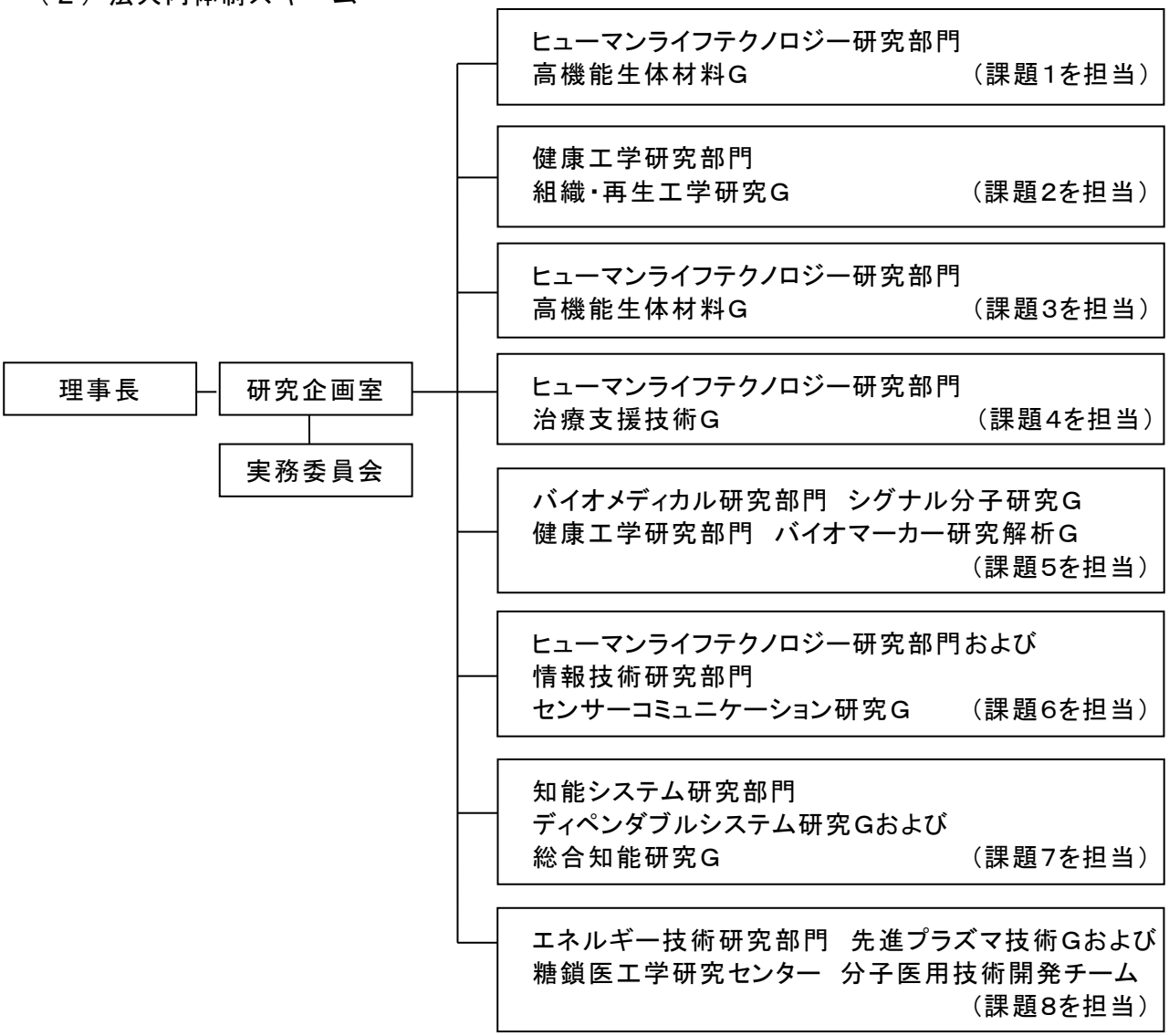


Ⅳ．実施体制

（１）研究体制スキーム



（２）法人内体制スキーム



（３）設置した開発ワーキンググループ（ＷＧ）

課題１　再生医療分野（細胞シート）開発ＷＧ
課題２　再生医療分野（組織[軟骨]再生における性能評価技術）開発ＷＧ
課題３　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）開発ＷＧ
課題４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット）開発ＷＧ
課題５　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）開発ＷＧ
課題６　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発ＷＧ
課題７　運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）開発ＷＧ
課題８　プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）開発ＷＧ

（４）開発ＷＧ委員名簿　　（○印は座長、五十音順、敬称略）

１）再生医療分野(細胞シート)

○ 浅野 茂隆　早稲田大学　理工学術院　教授
牛田 多加志　東京大学大学院　医学系研究科　教授
梅澤 明弘　国立成育医療研究センター　再生医療センター　センター長
菊池 明彦　東京理科大学　基礎工学部　材料工学科　教授
紀ノ岡 正博　大阪大学大学院　工学研究科　教授
小久保 護　澁谷工業株式会社　プラント生産統轄本部　部長
小寺 良尚　愛知医科大学　造血細胞移植振興寄附講座　教授
髙木 睦　北海道大学大学院　工学研究院　教授
田村 知明　オリンパス株式会社　医療技術開発本部　グループリーダー
西野 公祥　川崎重工業株式会社　技術開発本部　基幹職
畠 賢一郎　株式会社ジャパン･ティッシュ･エンジニアリング　常務取締役　研究開発部　部長
平澤 真也　日本エアーテック株式会社　代表取締役社長
水谷 学　株式会社セルシード 開発部門付部長
山本 宏　三洋電機株式会社　ヘルスケア部門　バイオメディカ事業部　企画部　担当部長

開発ＷＧ事務局

廣瀬 志弘　（独）産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　高機能生体材料グループ 主任研究員
田口 隆久　（独）産業技術総合研究所　関西センター　所長

２）再生医療分野(組織[軟骨]再生における性能評価技術)

	安達 伸生	広島大学大学病院 整形外科 准教授
○	牛田 多加志	東京大学大学院 医学系研究科 教授
	北村 信人	北海道大学大学院 医学研究科 機能再生医学講座 講師
	佐藤 正人	東海大学 医学部 外科学系 整形外科学 准教授
	菅原 桂	(株)ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング 研究開発部 上席研究員
	関矢 一郎	東京医科歯科大学 軟骨再生学 教授
	中村 憲正	大阪保健医療大学 保健医療学部 教授
	袴塚 康治	（公社)日本セラミックス協会 生体関連材料部会 幹事
	服部 耕治	甲南女子大学 看護リハビリテーション学部 理学療法学科 教授
	堀井 章弘	オリンパス株式会社 研究開発センター 治療技術開発部 副部長
	森田 有亮	同志社大学 生命医科学部 医工学科 教授
	山我 美佳	帝人ファーマ株式会社 創薬推進部 プロジェクトマネージャー
	渡辺 淳也	帝京大学ちば総合医療センター 整形外科 准教授

開発WG事務局

弓場 俊輔	（独）産業技術総合研究所 健康工学研究部門 研究グループ長

３）体内埋め込み型材料分野(高生体適合性[カスタムメイド]インプラント)

	石坂 春彦	ナカシマメディカル株式会社 営業部 課長
	伊藤 泰之	東海部品工業株式会社 専務取締役
	伊藤 由美	日本ストライカー株式会社 マーケットデベロップメント 薬事開発部 部長
	上野 勝	日本メディカルマテリアル株式会社 品質保証統括部長
	齋藤 知行	横浜市立大学大学院 医学研究科 運動器病態学 教授
	佐藤 徹	株式会社オーミック 取締役副社長
○	勝呂 徹	東邦大学 医学部 整形外科学 主任教授
	鈴木 昌彦	千葉大学 フロンティアメディカル工学研究開発センター 教授
	住谷 健二	瑞穂医科工業株式会社 開発部 部長
	中川 晃一	東邦大学医療センター 佐倉病院 整形外科 准教授
	久森 紀之	上智大学 理工学部 機能創造理工学科 准教授
	松下 隆	帝京大学 医学部 整形外科 主任教授
	龍 順之助	日本大学 総合科学研究所 教授（龍東京国際クリニック院長）
	若林 尚伸	バイオメット・ジャパン株式会社 研究開発部 部長

開発ＷＧ事務局

岡崎 義光	（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門

高機能生体材料グループ　主任研究員

４）ナビゲーション医療分野(手術ロボット)

池田 徳彦　　東京医科大学 外科1講座 主任教授

○ 伊関 洋　　東京女子医科大学　先端生命医科学研究所 教授

大西 公平　　慶應義塾大学　理工学部　システムデザイン工学科 教授

高橋 誠也　　オリンパス株式会社　研究開発センター　医療技術開発本部
探索３Ｇグループリーダー

中島 淳　　東京大学 医学部附属病院 呼吸器外科科長 教授

藤江 正克　　早稲田大学 創造理工学部 総合機械工学科 教授

森川 康英　　国際医療福祉大学病院 小児外科 教授

開発ＷＧ事務局

鎮西 清行　　（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ　グループ長

鷲尾 利克　　（独）産業技術総合研究所 ヒューマンライフテクノロジー研究部門
治療支援技術グループ

５）テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

秋山 英雄　　東レ株式会社　新事業開発部門 主席部員

油谷 浩幸　　東京大学　先端科学技術研究センター　教授

楠岡 英雄　　国立病院機構　大阪医療センター　院長

久原 哲　　九州大学大学院　農学研究院　教授

桑 克彦　　日本臨床検査標準協議会(JCCLS) 理事

橋本 幸二　　株式会社東芝 部品材料事業統括部
DNA チップ事業推進統括部 グループ長

○ 林 慎一　　東北大学大学院　医学系研究科　教授

住谷 知明　　プレシジョン・システム・サイエンス株式会社 事業開発部 部長

開発ＷＧ事務局

木山 亮一　　（独）産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門
シグナル分子研究グループ　主任研究員

片岡 正俊　　（独）産業技術総合研究所 健康工学研究部門
バイオマーカー解析研究グループ　研究グループ長

６）画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

安藤 裕　　放射線医学総合研究所　重粒子医科学センター病院　病院長

鴛田 栄二　　(社)日本画像医療システム工業会 法規・安全部会ソフトウェア委員会 副委員長

富士フイルム㈱ メディカルシステム事業部 事業部長附

○ 小畑 秀文　東京農工大学　特別招聘教授

椎名 毅　京都大学大学院　医学研究科　人間健康科学系専攻　教授

軸丸 幸彦　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会 ソフトウェア委員会委員長
コニカミノルタエムジー㈱ 品質保証センター　シニアアドバイザー

清水 昭伸　東京農工大学大学院 工学部電気電子工学科 准教授

中田 典生　東京慈恵会医科大学 放射線医学講座 准教授

縄野 繁　国際医療福祉大学　三田病院　放射線診断センター　教授

仁木 登　徳島大学大学院　ソシオテクノサイエンス研究部　教授

藤田 広志　岐阜大学大学院　医学系研究科　知能イメージ情報分野　教授

古川 浩　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会 部会長
東芝メディカルシステムズ㈱　社長附

森山 紀之　国立がん研究センター　がん予防・検診研究センター　センター長

諸岡 直樹　(社)日本画像医療システム工業会 法規･安全部会副部会長(CAD-WG主査)
(株)島津製作所 医用機器事業部 品質保証部 課長

横井 英人　香川大学　医学部附属病院　医療情報部　教授

開発ＷＧ事務局

本間 一弘　(独) 産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門
副研究部門長

坂無 英徳　(独) 産業技術総合研究所　情報技術研究部門
センサーコミュニケーション研究グループ　主任研究員

７) 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

赤居 正美　国立障害者リハビリテーションセンター病院 病院長

石井 昌美　株式会社日立ケーイーシステムズ 担当部長

岸本 俊夫　オージー技研株式会社 研究開発部 部長

才藤 栄一　藤田保健衛生大学 副学長、 医学部リハビリテーション医学Ⅰ講座 教授

山海 嘉之　筑波大学大学院 システム情報工学研究科 教授

高木 宗谷　トヨタ自動車株式会社 パートナーロボット部 理事

高杉 紳一郎　九州大学病院リハビリテーション部 診療准教授

高頭 静夫　竹井機器工業株式会社 製造部 取締役

武満 知彦　アスカ株式会社 参与 開発本部 部長

○ 藤江 正克　早稲田大学 理工学術院 創造理工学部 総合機械工学科 教授

古荘 純次　福井工業大学 工学部 機械工学科 教授

山内 繁　早稲田大学 人間科学学術院 特任教授

山田 陽滋　名古屋大学大学院 工学研究科 教授

開発ＷＧ事務局

本間　敬子　（独）産業技術総合研究所　知能システム研究部門
ディペンダブルシステム研究グループ　主任研究員

梶谷 勇　（独）産業技術総合研究所　知能システム研究部門
統合知能研究グループ

８）プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

一瀬 雅夫　和歌山県立医科大学 第二内科 教授

内村 栄一郎　大阪商工会議所 経済産業部 ライフサイエンス振興担当
産学連携コーデイネーター

金子 俊郎　東北大学 大学院工学研究科 電子工学専攻 准教授

清水 伸幸　東京大学 胃食道・乳腺内分泌外科 准教授

○ 瀬戸 泰之　東京大学 胃食道・乳腺内分泌外科 教授

夏井 睦　石岡第一病院 傷の治療センター センター長

浜口 智志　大阪大学大学院工学研究科 原子分子イオン制御理工学センター 教授

堀　勝　名古屋大学大学院 工学研究科電子情報システム専攻 教授

矢作 直久　慶應義塾大学病院 腫瘍センター・低侵襲性療法研究開発部門 教授

開発ＷＧ事務局

榊田 創　（独）産業技術総合研究所　エネルギー技術研究部門
先進プラズマ技術グループ　研究グループ長

池原 譲　（独）産業技術総合研究所　糖鎖医工学研究センター
分子医用技術開発チーム　研究チーム長

開発ＷＧ等委員会開催日

１．再生医療分野（細胞シート）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１１月	２８日（月）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１２月	１９日（月）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２４年	１月	３０日（月）
第１回小委員会	平成２３年	１２月	９日（金）
第１回実務者会議	平成２４年	２月	２９日（水）

２．再生医療分野(組織[軟骨]再生における性能評価技術)

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１２月	１４日（水）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２４年	２月	２３日（木）

３．体内埋め込み型材料分野(高生体適合性[カスタムメイド]インプラント)

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１０月	１７日（月）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１１月	９日（水）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１２月	１４日（水）
第４回開発ＷＧ委員会	平成２４年	１月	１８日（水）

４．ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２４年	２月	１４日（火）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２４年	３月	２日（金）

５．テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１１月	１６日（水）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２４年	１月	１２日（木）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２４年	２月	２３日（木）

６．画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

第１回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１０月	２６日（水）
第２回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１１月	２４日（木）
第３回開発ＷＧ委員会	平成２３年	１２月	２２日（木）
第４回開発ＷＧ委員会	平成２４年	１月	２６日（木）
第５回開発ＷＧ委員会	平成２４年	２月	２３日（木）

７．運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

第１回開発ＷＧ委員会　　平成２４年　　１月　２６日（木）

第２回開発ＷＧ委員会　　平成２４年　　２月　２４日（金）

８．プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

第１回開発ＷＧ委員会　　平成２４年　　２月　　７日（火）

第２回開発ＷＧ委員会　　平成２４年　　２月　２８日（火）

Ⅴ．事業成果

Ⅴ－１

Ⅴ－１－１　再生医療分野（細胞シート）

Ⅴ－１－２　再生医療分野（組織[軟骨]再生における性能評価技術）

Ⅴ－１－３　体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）

Ⅴ－１－４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

Ⅴ－１－５　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

Ⅴ－１－６　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

Ⅴ－１－７　運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

Ⅴ－１－８　プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

Ⅴ－２　　過去に策定した開発ガイドラインの英文化

Ⅴ－３　　次世代医療機器　開発ガイドライン・評価指標セミナーの報告

Ⅴ－１－１　再生医療分野（細胞シート）

1. 当該技術分野の概要および当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

再生医療への期待が、近年益々高まる中、Lysaght らの報告によると、2007 年に再生医療製品で処置を受けた患者の総数は累計で 120 万人に達し [1]、再生医療製品の市場規模は、2010 年の Mason と Manzotti のレポート [2]によると、年間 1-2 億ドルに達している。さらに、細胞源が体細胞から幹細胞へと展開することで、治療の汎用性と産業規模の広がりは益々大きくなると考えられている。Smith によると、幹細胞製品の市場規模は、2010 年で 5 億ドルに達し、iPS 細胞を用いたⅠ型糖尿病に対する細胞治療としては、将来 10 億ドル程度が見込まれている [3]。ミリポア社の報告では、移植用途や研究用途を問わず、幹細胞由来製品として、2008 年において、1-2 億ドル [4]、BioInformant 社による幹細胞ビジネス全般の報告では、2008 年の 9 億ドルから 10%の成長が見込まれ、2013 年には 14 億ドルと試算されている [5]。ライフテクノロジー社による初代細胞を含めた幹細胞製品を考えた試算では、2008 年において 30 億ドルで 15%の成長であることが見込まれる [6]。このように産業の広がりが予期される中、移植用途の細胞製品製造における、安心(Security)・安全(Safety)・安価（cost-Saving）の 3S にかかわる技術構築は不可欠なものと考えられる。

細胞・組織の生産工程では、細胞採取や継代培養さらには分化・組織培養など、種々の細胞加工が不可欠となり、多くの煩雑な操作や未滅菌素材の使用を避けることができないことや、人為的作業ミスの排除や厳密管理が要求される。現状では、院内や企業内の細胞加工施設にて、熟練オペレータが煩雑な一連の培養作業を実施しており、操作の安定性、クロスコンタミネーション・作業ミスの予防等、安全性を担保するために多大な労力が払われている。しかし、細胞製品製造に関する技術は、依然未熟であり、製品としての培養細胞・組織の安心・安全の担保には、多大なコストが付随する。その結果、産業発展の妨げとなりやすく、培養細胞･組織（製品）の品質向上と人的作業ミスの排除が実現でき､安全性と有効性の保証に貢献する技術革新が望まれている。特に、培養加工装置による操作の簡略化や製造プロセスの自動化は、品質の向上、安定化、作業効率向上および設備･管理コストの省力化により低コスト化が実現できると期待されている [7)-12)]。また、培養技術に関する研究の進展に伴い、より高機能な細胞・組織を調整するため培養工程が複雑化され、人手では困難な操作を含む培養方法が採用されつつある。従って、培養加工装置による操作の自動化は、質の高い培養細胞・組織を生産する手段としても不可欠なものとなる。

培養加工装置は、作業者が装置外部から培養工程を実施するもので、製造工程管理において重要な装置である。一般的に、培養加工装置は、主に細胞を培養容器内に播種した後は容器を解放することなく培養する装置（容器密閉型培養加工装置）と、培養操作において培養容器を開放し筐体内にて無菌環境を提供する装置（筐体密閉型培養加工装置）、および両者の統合型に類別できる。ここで、無菌を担保する必要のある培養系は、容器密閉型培養加工装置の場合、細胞および培地の接する培養容器となり、一方、筐体密閉型培養加工装置の場合では、筐体内部となる。また、培養加工装置の主たる役割は、「人手に代わる操作」や「人手ではできない操作」を実施できる道具（ハードウェア）や培養中の情報取得を伴う培養制御が可能な道具（ソフトウェア）、

また両者の統合が挙げられ、培養操作・環境の再現性・画一性を実現し、培養工程の安定化を導くものと期待される。

製造中における無菌性の担保について考えると、図１に示すように、最終滅菌法が適用できない医薬品製造設備（無菌製剤製造）においては、ISO 13408-1 に準拠している。無菌原料を無菌処理設備に導入し、無菌空間を継続的に維持し、無菌操作を維持しつつ、また、製品においては、抜き取りで無菌試験を行い、製品の無菌性を担保し、安定供給に努めている。一方、自家移植を前提とした細胞･組織製品の製造では、原料は､患者由来の無菌保証のない物資（採取細胞・組織）であり、原料由来微生物の封じ込めと、バイオクリーン環境維持の両立を可能とする部屋配置が不可欠となる [13]。つまり､継時的な無菌空間の担保は不可能で、かつ、クロスコンタミネーションを防止する必要があり、細胞加工施設としては、製造開始時においては、個々の細胞（検体）を扱う空間が一時的に無菌性を担保できなくなる。そのため､独立給排気の汚染拡散防止対策と、日本薬局方に定められた無菌操作が全工程を通して逸脱無く維持管理されていたことを証明できるシステムの両立が要件となる。一般的な細胞加工施設では、図 2 上図に示すように、細胞・組織加工の無菌操作を実施する設備に安全キャビネットを使用している。安全キャビネットのような周囲環境に対して開放系である設備は、汚染源である人（作業者）などからの汚染リスクが常に存在する。そのため､無菌管理区域を中心に､直接支援区域、その他の支援区域という段階的な清浄度区域を設置することが必要となる。以上より、このシステムを維持するには、高度な施設設計（差圧管理、風向管理、換気回数）が要求され、直接製造には関与しない緩衝区域（管理区域）に相応の床面積が必要となり、日常の運用に関わる設備の点検費用および光熱費といったランニングコストがかさみ、実施機関にとっては大きな負担となることが指摘されている。そこで、その稼働率とコストの関係から、図 2 下図に示すよう

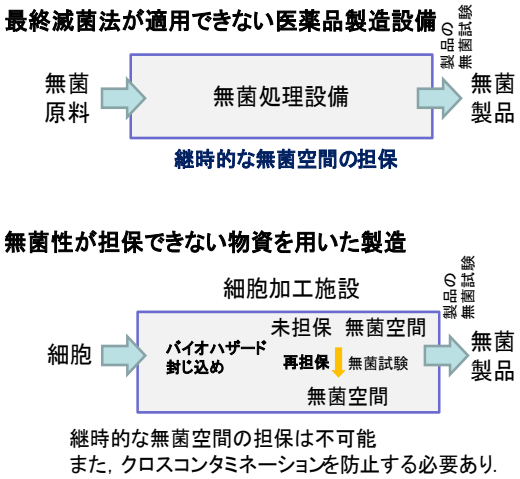


図１　無菌製剤製造と細胞・組織製品製造の比較

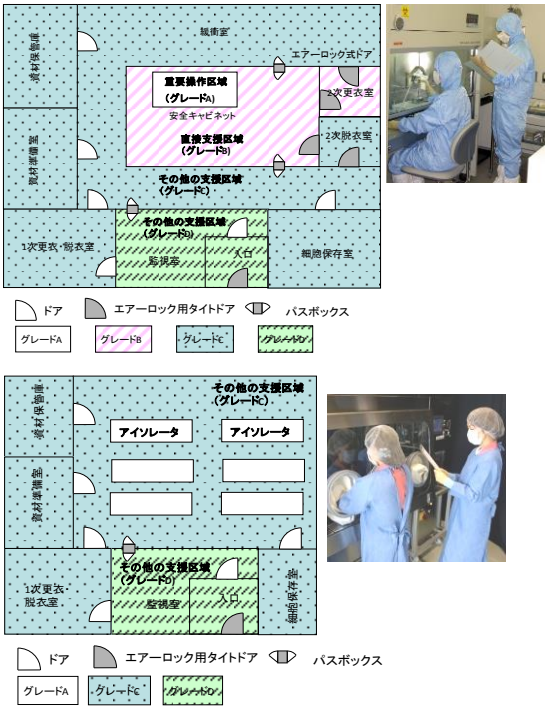


図 2　安全キャビネットを使用した細胞加工施設およびアイソレータを利用した細胞加工施設のレイアウト例（写真提供：㈱セルシード）

なアイソレータを活用した新規な設備が提案されている[14]。アイソレータは、無菌製剤製造において数多く活用されており、無菌操作区域を最小限にとどめ、汚染の原因となる作業者を排除することにより高度な無菌環境を維持するための設備であり、ISO 13408-6 にて無菌製造設備として規格化され、国内の無菌医薬品製造でも広く用いられている。細胞・組織製品の製造においても、厳密なチェンジオーバー手順が得られるので、原料から最終製品まで一貫した無菌操作を達成できるとともに、製造コストを抑制するシステムとして有望である。現在、国内ではアイソレータの設置環境に係る基準は存在しないが、ISO 13408-6 に従えば、その他の支援区域で適合すると考える（図 2 下図）。よって、本設備では、直接支援区域が不要となることで、空調、室圧、温度・湿度、浮遊微粒子、環境微生物や昆虫の侵入防止などの種々の管理労力を大幅に軽減し、更衣等の労務時間も大幅に短縮することができると考えられる。しかし、アイソレータは高い汚染防止機能を有する反面、ワークエリアへのアクセス方法が限られるという課題が生じる。

培養加工装置に対する要求事項は、機械化、小型化、無菌性、解析能、連続性、自律化、保証化が挙げられ、装置開発には、温調、ガス調、滅菌・無菌化、送液、ハンドリング、観察・分析、モニタリング、情報解析、制御、工程管理などの技術の統合が必要となる。一般的な工程の自動化は、対象操作の選択、各操作の機械化、マルチスケール化、機構の多様化、連続化、インテリジェント化、品質向上といった順で達成される。また、細胞製品製造における自動培養加工装置の意義と方向性については、雑菌汚染に対するリスク軽減およびコストの観点から 1,000L までの生産スケールではディスポーサブル化が可能であることや無菌操作の簡略化が期待されてきた[15]。さらに、今後、培養加工装置自体が、小型の無菌空間（クリーンルーム）として設計されると、製造における設営コストや工程管理コストの省力化に貢献できる。

培養加工装置の自律化や保証化を実現するには、培養状況の把握が不可欠である。一般的には、侵襲的、破壊的な手法に依存しているが、細胞製品製造の工程においては、評価のために原料である細胞を消費することは、生産原理および原料の希少性から避ける必要がある。よって、培養中に細胞接触することなく検査を行う非侵襲かつ非破壊のセンシングツールの開発が望まれている[16)-18)]。自動化への取り組みの多くは、細胞数が 10^3 から 10^9 となる培養スケールの人手の操作を模擬した機械的自動化がなされ、細胞播種、培地交換等の操作についてロボットアームまたは直交作動システムが採用されている。他のスケールについては依然未熟または未知の領域であり、iPS 細胞などの幹細胞培養には、10^{10} を超える細胞数が要求され、培養操作原理は依然未知である。国内では、筐体密閉型では、主として手操作により培養可能な、アイソレータ型培養加工装置[14), 18)]や、さらに、手操作をロボットアームの利用による装置[19)]、一方、容器密閉型では、培養系を細胞の増殖に合わせて拡大可能なバッグ培養加工装置[20)]や軟骨細胞へ加圧することにより分化促進を可能とした加圧循環式培養加工装置[21)]、継代培養が可能な装置[22)]、細胞シート製造を目指した装置[23)]、細胞播種から細胞回収まで一つの容器にて培養可能な装置[24)]が知られている。いずれの装置においても臨床利用への展開が期待できる。

再生医療産業の黎明期である現在は、図 3 に示すように、細胞加工施設にて、目的とする製造種目が変化し、小ロット生産の場合が多いため、製造対象の多様性を重視する必要がある。そのため、開発されてきた装置の大半は、手作業における単純作業を自動化した単機能での培養加工装置、または、ほぼすべての作業の自動化を目指した、多機能を併せ持つオールインワン型培養

加工装置である。これに対して、目的の製造における各工程を要素と捉え、各要素を必要に応じ組み上げることで、最小の要素構成にて、最適な培養加工装置が出来上がるとも考えられる。すなわち、小ロット生産への対応、無菌空間の局所化、多検体かつ多種製造への柔軟性、自動化など種々の要求への対応を目指した、モジュール方式（flexible Modular Platform、fMP）の採用は、脱着可能で柔軟なアイソレータと考えられ、有望な製造手法であると考えられる[25]。



図 3 細胞・組織製造から見た培養装置の将来

fMP は、図 4 に示すように、独立した要素となる無菌ユニットを基礎としたモジュール化とそのユニットどうしの連結・独立を可能とし、いわゆる玩具のブロックで様々な形を創造することに類似しており、種々の培養手法（現状培養法から将来的な工程変化）に対応可能な工程の柔軟性を実現できる。さらに、初期設備に対する過大投資の防止（ビルトアップ式、追加式）、ランニングコストの低下（アイソレータ利用施設の確立）を目指すことができ、病院外（細胞加工企業）または、院内での製造も可能とすると考えられる。また、今後、再生医療の発展により、様々な企業の参入により、多様な装置の開発が期待でき、それらの装置の連結により個々の企業の持つ優れた技術の交流を生み、より一層の発展に導くと考えられる。その際、連結・脱離可能な連結インターフェース（連結ポート）を標準化することで、各企業にて保有する先進的技術を生かした製品開発が可能となり、広範な産業分野の活性化が期待できる。

上述のような革新的細胞加工施設を構築するにあたって、これまで、医療機器開発ガイドライン策定事業・再生医療分野（細胞シート）開発 WG では、図 4 に示すように「ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン」「除染パスボックス設計ガイドライン」「無菌接続インターフェース設計ガイドライン」を策定してきた。本年度は、製造設備への原料搬入、製品搬出のための「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン」を策定するとともに、培養加工装置の自動化・自律化について、人と機械の関係を議論し、「ヒト

細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン」を検討した。

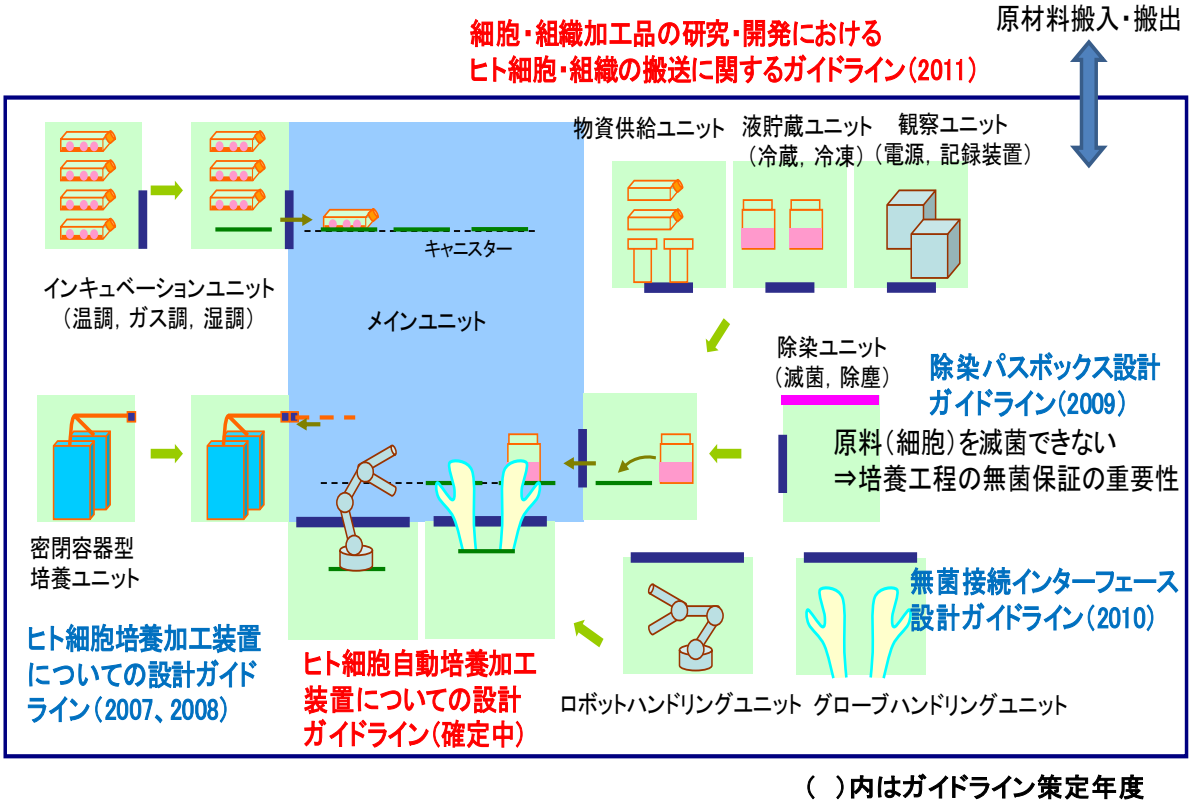


図 4　fMP を採用した細胞加工施設と設計ガイドラインの位置づけ

引用文献

1. M. J. Lysaght, A. Jaklenec, E. Deweerd: “Great expectations: private sector activity in tissue engineering, regenerative medicine, and stem cell therapeutics”, Tissue Eng. 14, 302–315 (2008).
2. C. Mason, E. Manzotti: Regenerative medicine cell therapies: numbers of units manufactured and patients treated between 1988 and 2010. Regen. Med. 5, 307-313 (2010).
3. D. Smith: “Commercialization challenges associated with induced pluripotent stem cell-based products”, Regen Med. 5, 593-603 (2010).
4. R. McBride: “Stem cell firms shift from treatments to tools” The Boston Globe, 5 June (2008).
5. Free Press Release. “The market size of stem cell research products is expanding through double digit growth”,
www.free-press-release.com/news/200902/1235794980.html, 27 Feb.,(2009).
6. N. Barthelemy: “Investor presentation. Presented at Life Technologies Investor Day” Cell Systems, Carlsbad, CA, USA, 2 June (2010).
7. M. Takagi: “Cell processing engineering for ex-vivo expansion of hematopoietic cells: a review”, J. Biosci. Bioeng. 99, 189-196 (2005).
8. M. Kino-oka, M. Taya: “Recent developments in processing systems for cell and tissue cultures toward therapeutic application”, J. Biosci. Bioeng. 108, 267–276 (2009).
9. 高木 睦: “セルプロセッシング工学 －抗体医薬から再生医療までー”, コロナ社, 126-133 (2007).
10. 中嶋 勝己, 金澤 秀和, 高木 睦, 脇谷 滋之, 稲木 誠: “接着性細胞の自動培養装置の開発”, 炎症と再生, 29, 131-134 (2009).
11. 紀ノ岡 正博: “ヒト細胞を加工するための自動培養装置の現状と展望”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 3-16 (2010).
12. 畠 賢一郎: “細胞の製造工程と培養装置への期待”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 25-32 (2010).
13. 水谷 学, 能見 淑子: “ランニングコストを抑える革新型 CPC の設計と自動化の可能性”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 274-280 (2010).
14. 山本 宏: “CPC とセルプロセッシング・アイソレータ”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 214-224 (2010).
15. C. Mason, M. Hoare: Regenerative medicine bioprocessing: building a conceptual framework based on early studies. Tissue Eng., 13, 301-311 (2007).
16. M. Takagi: “Noninvasive quality estimation of adherent mammalian cells for transplantation”, Biotechnol. Bioprocess Eng., 15: 54-60 (2010).
17. 高木 睦: “位相シフトレーザー顕微鏡による非侵襲的な細胞品質評価”, 医学のあゆみ, 238, 1215-1216 (2011).
18. 米田 健二, 砂山 裕信: “再生医療に必要な無菌細胞培養操作と自動化”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 243-250 (2010).
19. 中嶋 勝己: “汎用ロボットを用いた自動培養装置”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 169-180 (2010).
20. 神宮司 英雅: “免疫細胞療法に用いるインテリジェント培養システム”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 35-43 (2010).
21. 村田 利己, 渡辺 節雄: “加圧循環培養装置を利用した新しい軟骨細胞移植術の臨床応用”, 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 52-61 (2010).
22. 坂井 将典 : “第 5 章 培養装置を用いた間葉系幹細胞の増幅” , 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 44-51 (2010).
23. 小林 豊茂 : “角膜上皮シート用自動培養装置” , 細胞治療・再生医療のための培養システム, シーエムシー出版, 181-188 (2010).
24. 中谷 勝, 林 真司, 市村 昌紀, 小林 明, 今井 直博, 上田 恭義: “骨髄間葉系幹細胞培養装置「P4C S」の開発とその特長”, Bio Clin, 26, 813-816 (2011).
25. 紀ノ岡 正博, 水谷 学: “組織ファクトリーの産業化への課題”, 医機学, 81, 434-438 (2011).

2. ガイドラインの検討過程

平成 22 年度の合同検討委員会での指摘を勘案し、再生医療（細胞シート）に関わる開発 WG の運営方針を産総研で検討し、また、審査 WG との分担を明確にした上で、事務局体制を整備した。この分野に造詣の深い関係者の意見も参考にし、再生医療研究者、装置開発企業、装置使用企業を中心に委員会を組織した。今年度は、企業等の実情や開発を進める上での課題をあらかじめ調査し、その点も考慮に入れたガイドラインの事務局案を作成し、委員会に諮る形で検討を進めた。

3 回の開発 WG 委員会と開発 WG 委員会小委員会ならびに開発 WG 委員会実務者会議を開催し、各委員会では以下について議論が行われた。

2.1　平成 23 年度 第 1 回再生医療開発 WG 委員会　議事録概要

(1) 開催日時　平成 23 年 11 月 28 日（月）　18:00～20:00

(2) 開催場所　オフィス東京　4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護
小寺 良尚、高木 睦、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、新階 央、長部 喜幸、井上 望美

国立医薬品食品衛生研究所：澤田留美、加藤玲子

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘、本間 一弘

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：再生医療（細胞シート）開発ワーキンググループ平成 23 年度委員名簿

資料 3：ヒト細胞培養加工装置についての設計ガイドライン(案)

資料 4：ヒト細胞・組織加工製品の輸送に関するガイドライン（案）

資料 5：再生医療に用いる生体由来物搬送容器ユニットの開発

資料 6-1、6-2：細胞搬送容器

別添‐1：再生・細胞医療に関する臨床研究から実用化への切れ目ない移行を可能とする制度的枠組みについて

別添‐2：医療機関における自家細胞・組織を用いた再生・細胞医療の実施について

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、経済産業省委託元挨拶（村上 一徳）

2) 座長選出、座長挨拶（浅野 茂隆）

3) 本年度の取り組みについての議論

・事務局より本年度の検討課題の説明があった。

本 WG は平成 17 年度より、一貫して再生医療の産業化促進のための開発ガイドラインを整備していくことを目的として活動している。平成 19 年度、20 年度において、ヒト細胞培

養加工装置についての設計ガイドラインを改訂版も含めて策定した。また、平成 21 年度において、除染パスボックスの設計ガイドラインを策定した。平成 22 年度に策定した無菌接続インターフェース設計ガイドラインに続き、本年度は昨年度の委員会での議論を踏まえて、自動培養加工装置のガイドラインを策定することとした。また、昨年のヒト幹指針（医師法下における規制指針）が改正され、多施設における再生医療の実施が可能となった。この改正指針に、搬送に係る留意点の記載がある。搬送に係る留意点を明確にできれば、再生医療の推進に寄与できるため、本 WG で、ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドラインを策定することとした。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン」について説明があった。1.1 目的の項を中心に、本ガイドライン案の改訂をすすめることとした。また、改訂を進めるにあたり、関連する専門家から構成される小委員会（TF）を設置することとなり、第 1 回の TF 委員会を 12 月 9 日（金）に開催することとした。

・梅澤委員、紀ノ岡委員より、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン」について説明があった。4.一般的要件の項を中心に、委員からの修正点、コメント等を参考にして、本ガイドライン（案）の改訂を進めることとした。

2.2　平成 23 年度 第 2 回再生医療開発 WG 委員会　議事録概要

(1) 開催日時　平成 23 年 12 月 19 日（月）　18:00～20:30

(2) 開催場所　オフィス東京　4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、
小寺 良尚、田村 知明、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、井上 望美

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：廣瀬 志弘、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：再生医療（細胞シート）開発ワーキンググループ平成 23 年度委員名簿

資料 3：平成 23 年度第 1 回再生医療（細胞シート）開発 WG 委員会　議事録概要（案）

資料 4：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 5：細胞・組織加工製品の多施設共同研究におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第 1 回 WG 委員会の議事録（案）の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」について、第 1 回 TF 委員会（12 月 9 日（金）開催）での議論を踏まえて説明があった。1.1 目

的、2.12 装置の清浄度管理の項を中心に、本ガイドライン（案）の改訂をすすめることとした。また、ガイドライン策定の位置付けや考え方について、報告書への記載を前提として、前文に記入することとした。

・梅澤委員、紀ノ岡委員より、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン（案）」について説明があった。1.緒言、3.用語の定義、4.一般的要件の項を中心に、委員からの修正点、コメント等を参考にして、本ガイドライン（案）の改訂を進めることとした。

・その他の修正点、コメント等について、第3回委員会前までに意見を聴取することとした。

2.3　平成 23 年度 第 3 回再生医療開発 WG 委員会　議事録概要

(1) 開催日時　平成 24 年 1 月 30 日（月）　18:00～20:00

(2) 開催場所　オフィス東京　4 階 L 会議室（東京都中央区京橋 1-6-8）

(3) 出席者

委員：浅野 茂隆、牛田 多加志、梅澤 明弘、菊池 明彦、紀ノ岡 正博、小久保 護、
小寺 良尚、田村 知明、畠 賢一郎、平澤 真也、水谷 学、山本 宏

経済産業省：村上 一徳、井上 望美

医薬品医療機器総合機構：長瀬 喜則

産業技術総合研究所：山岸 正裕

事務局：田口 隆久、廣瀬 志弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：再生医療（細胞シート）開発ワーキンググループ平成 23 年度委員名簿

資料 3：平成 23 年度第 2 回再生医療（細胞シート）開発 WG 委員会　議事録概要（案）

資料 4：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 5：細胞・組織加工製品の多施設共同研究におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）

資料 6：Field of Regenerative Medicine Cell Sheets R&D Guideline for the Desing of a Pass-Box with Decontamination,2010

資料 7：Field of Regenerative Medicine Cell Sheets R&D Guideline for the Desing of an Aseptic Transfer Interface,2011

別添：組織ファクトリーの産業化への課題

(5) 会議概要

1) 開会、出席者自己紹介、第 2 回 WG 委員会の議事録（案）の確認

2) 本年度の取り組みについての議論

・梅澤委員、紀ノ岡委員より、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン（案）」について説明があった。前回のWG委員会およびその後の委員からのコメントを踏まえ、1.緒言、3.用語の定義、4.一般的要件の項を中心に改訂した。2月3日を〆切に委員確認をおこない、それを踏まえ、本案をWGとしての確定版とし、3月9日の合同委員会にて諮ることとした。

・紀ノ岡委員より、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」について、前回の WG 委員会およびその後の委員からのコメントを踏まえ、1.1 目的、2.12 装置の清浄度管理の項を中心に改訂した。本ガイドライン（案）については、討議未了の項目があるため、次年度も継続して WG で討議したい旨、報告があった。

・報告書作成については、紀ノ岡委員に執筆頂いた「まえがき」を報告書冒頭に掲載し、「ヒト細胞・組織加工製品の搬送に関するガイドライン（案）」、「除染パスボックス設計ガイドライン（英文）」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（英文）」および WG 委員会でのプレゼン資料を中心に纏めることとした。

・牛田委員より、既に策定済みの「除染パスボックス設計ガイドライン」の名称について、放射性物質を除去する行為も「除染」であり、昨今の世の中の状況を鑑み、名称を再考することも考えられるとの提案があった。経産省から柔軟に対応したい旨、コメントがあり、WG委員の意見を踏まえ対応を考えることとした。

2.4　平成 23 年度再生医療開発ＷＧ委員会 第１回小委員会 議事録概要

(1) 開催日時　　平成 23 年 12 月 9 日（金）　13:00～17:00

(2) 開催場所　　澁谷工業株式会社 RP システム森本工場 会議室（石川県金沢市北陽台 2-1）

(3) 出席者

委員：紀ノ岡 正博、中嶋 勝己、市村 昌紀、宮崎 泰三、米田 健二

株式会社カネカ：小林 明

株式会社日立製作所：小林 豊茂

川崎重工業株式会社：西野 公祥

澁谷工業株式会社：小久保 護

株式会社セルシード：水谷 学

(4) 配布資料

資料 1：再生医療の産業化促進のための開発ガイドライン整備、再生医療製品製造に関わるガイドライン策定の経緯と予定、ISO 活動との関係（PPT 資料）

資料 2：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 3：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）に対する開発 WG 委員の意見（メール文）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者の自己紹介、小委員会の位置付け説明

2)「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」の検討における関連機器の見学

・紀ノ岡委員より、現時点でのガイドライン（案）の完成状況について説明があった。また、装置の具体的試作物を見学し、議論を行った。

3)「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」に関する議論

・12 月 8 日〆切で、委員から集めた意見、コメントを反映させたガイドライン（案）を用いて、改訂作業をおこなった。まず、「目的」について、再度検討をおこなった。添付ファイ

ルにあるように質問事項について一つずつ修正を行った。

4) 今後の予定

・本小委員会で改訂した「「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」を WG 委員全員に回覧し、次回の WG での議論をお願いすることとした。

2.5　平成 23 年度再生医療開発ＷＧ委員会 第 1 回実務者会議 議事録概要

(1) 開催日時　平成 24 年 2 月 29 日（水）　16:00～18:30

(2) 開催場所　産業技術総合研究所 関西センター 尼崎支所 E 棟 1001 室
（兵庫県尼崎市若王寺 3-11-46）

(3) 出席者

委員：紀ノ岡 正博、小久保 護

産業技術総合研究所：弓場 俊輔

事務局：廣瀬 志弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：議事次第

資料 2：ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）

資料 3：細胞・組織加工製品の多施設共同研究におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）

(5) 会議概要

1) 開会、出席者の自己紹介、実務者会議の位置付け説明

2) 細胞培養装置の自動化､機械化の考え方について整理した後､紀ノ岡委員､小久保委員より、現時点での「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」の完成状況についての説明があった。本ガイドライン案については、討議未了の項目があるため、次年度も継続して WG で討議したい旨、報告があった。

3)「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」に関する議論

・これまでに、委員から集めた意見、コメントを反映させた当該ガイドライン（案）を用いて、来年度に整理すべき事項を確認しながら、改訂作業をおこなった。

4)「ヒト細胞・組織加工品の搬送に関するガイドライン（案）」に関する議論

・これまでに、委員から集めた意見、コメントを反映させた当該ガイドライン（案）を用いて､WG としての最終案を確定すべく詳細な改訂作業をおこなった。本改訂版の委員確認を経て、WG 確定版として 3 月 9 日の合同検討会で諮ることとした。本実務者会議での討議を踏まえ、3 月 9 日の合同検討会でのプレゼン資料を確認した。

5) 今後の予定

・本実務者会議で改訂した「ヒト細胞・組織加工品の搬送に関するガイドライン（案）」を、WG 案として確定するため WG 委員全員に回覧することとした。併せて、来年度以降に策定するガイドライン候補について、引き続き意見を募集することとした。

3. ガイドラインの検討結果

細胞・組織加工品の研究・開発における
ヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン 2011（案）

1. 緒言

ヒトの細胞・組織は、通常の化学物質とは異なる特性を有しているので、搬送に当たり、細胞・組織の品質を安定に維持できる保存条件、搬送条件の実施要領は、その特性に十分配慮したものである必要がある。細胞・組織加工品の品質に関しては、細胞数ならびに生細胞数、形態学的特徴、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質その他適切な遺伝型あるいは表現型、細胞の純度、菌・細菌・ウイルス・マイコプラズマ等の汚染の有無、エンドトキシンの有無、効能、力価を検討する必要があり、取扱には細心の注意をはらう必要がある。また、細胞・組織加工品は、温度、酸化、光、イオン強度、せん断のような環境因子に特に敏感であるため、生物学的活性を維持し、死滅等を回避するには、一般に厳密な搬送条件、搬送手段を必要とする。細胞・組織の搬送にあたり、これらのことを勘案した上で、その安定性を保証する適切なデータを作成するとともに、細胞・組織加工品の力価、純度及び品質に影響を及ぼすさまざまな外的条件がどのようなものであるかを考察する必要がある。ここで考えられる搬送としては、製品の研究・開発の段階で、培養条件等を検討するために、入手したヒトの細胞・組織を培養施設に搬送する場合、製品化後の搬送条件を検討する場合が考えられる。

2. 適用範囲

本ガイドラインは「細胞・組織加工品の研究・開発」を行うに当たり、生きた細胞・組織（凍結、常温問わず）を他施設に搬送する場合に適用する。なお、既に骨髄移植や血液移植等で搬送に関する運用が確立されている原料については、本ガイドラインの対象とはしない。

なお、本ガイドラインは、薬事法に基づく承認審査の観点とは別に、細胞・組織加工品の研究・開発を円滑に進めるうえで有用と考えられる、搬送に関して留意すべき事項を掲げたものであり、製品化に当たって、これらの事項のすべてが承認審査において必要となるとは限らず、また、これら以外の事項が必要となる可能性があることに留意すること。

3. 用語の定義

- 滅菌（sterilization）：病原性、非病原性を問わず、すべての種類の微生物を殺滅し、または除去し、対象物の中に微生物が全く存在しない状態を得ることをいう。
- 清浄度グレード A：清浄度クラス 100 レベルの作業環境（日本薬局方に準じる）
- 清浄度グレード B：清浄度クラス 10,000 レベルの作業環境（日本薬局方に準じる）
- 清浄度グレード C：清浄度クラス 100,000 レベルの作業環境（日本薬局方に準じる）
- 一次容器（内容器）：フラスコやマイクロチューブ、T-フラスコ、ディッシュなど、細胞が直接触れる容器のこと。
- 二次容器（外容器）：細胞が入った一次容器を収納し、かつ、無菌性維持を目的とし、外界から遮断できる機能を有する容器のこと。

・外装梱包 : 温度維持を目的とする断熱容器と蓄熱材（もしくは保冷材）を組み合わせ、また、緩衝材料で外部からの衝撃を緩和する機能を有し、取っ手やショルダーベルトなど、搬送時に落下を最小限に防ぐための機能を有する容器のこと。

4. 一般的要件

(1) 原料であるヒト細胞・組織、および、ヒト細胞・組織加工品に直接触れる容器、培養器具は滅菌されたものを用いること。
(2) 原料であるヒト細胞・組織、および、ヒト細胞・組織加工品の搬送に供する搬送溶液等は滅菌されたものを用いること。
(3) 搬送容器は、一次容器、二次容器、外装梱包により構成されること。ここで、必要に応じ、一次容器は、その機能を二次容器にて担保することで省略することができる。
(4) 取り違い防止を施した搬送容器であること。
(5) 原料であるヒト細胞・組織に対する各種容器内への収納は、あらかじめ決められた環境下にて実施すること。
(6) ヒト細胞・組織加工品の一次容器および二次容器への収納は清浄度グレードA環境内で行うこと。
(7) 搬送品の受渡しに関する責任者を予め決定しておくこと。
(8) 搬送工程管理の責任者を予め決定しておくこと。
(9) 逸脱時の報告体制を予め決定しておくこと。
(10) 搬送中にヒト細胞・組織へのX線照射がないようにすること。

5. 温度管理

凍結状態、培養状態に関わらず、搬送中の温度をモニタリングできる環境を構築する。

5.1 凍結状態

凍結状態で細胞・組織を搬送する場合は、二次容器に対してドライアイスまたは液体窒素入りドライシッパーを用いて凍結状態を確実に維持できる環境を構築すること。

5.2 培養状態

フラスコに培地を満たした状態で液漏れがないことを確認し、二次容器に対して適切な温度の範囲を維持できる環境を構築すること。

6. 搬送容器

外装梱包に用いる容器は二次容器に対して下記の要件を満たすものを用いる。

(1) 外気温の影響に関する事項がバリデーションされる容器を用いること。
(2) 衝撃加速度に耐えることがバリデーションされる容器を用いること。

7. 搬送の工程管理

(1) 温度モニタリング等を行い、確認、記録すること。

⑵ 許容される温度範囲等、事前に定めておくこと。
⑶ 搬送時の振動および衝撃による影響についてはリスク評価を行うこと。
⑷ 搬送作業者が、特定の認定者（教育訓練を受けた者）の場合、何回かの実施確認にて、特定の施設間、搬送手段に対して限定して、バリデーションとすることができる。

8. 搬送品の受け渡し確認

搬送品の受渡し時に下記の項目を確認し、記録すること。
⑴ 二次容器が封印されており、破損・液漏れがないこと。
⑵ 搬送時間があらかじめ定められた範囲内であること。
⑶ 搬送中の温度があらかじめ定められた範囲内であること。
⑷ 一次容器内の搬送溶液等が適切であること。

9. 搬送作業者のトレーニング

搬送の実施者（二次容器から外装梱包を行う者、実際に搬送を担当する者）に対してあらかじめ少なくとも以下の事項に関する教育訓練を実施すること。
⑴ 一次容器収納の標準作業手順
⑵ 二次容器収納の標準作業手順
⑶ 外装梱包の標準作業手順
⑷ 搬送時の標準作業手順
⑸ 搬送品の受け渡し時の標準作業手順
⑹ 容器の取り扱いについて
⑺ 逸脱事項への対処について

4. 英文版ガイドライン

「除染パスボックス設計ガイドライン 2010」、「無菌接続インターフェース設計ガイドライン（案）」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版（暫定版）を作成した。

R&D Guideline for the Design of a Pass-Box with Decontamination Capability,2010(Draft)

R&D Guideline for the Design of an Aseptic Transfer Interface, 2011(Draft)

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】　TEL/FAX：029-861-7840　E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp

==========

R&D Guideline for the Design of a Pass-Box with Decontamination Capability,2010(Draft)

R&D Guideline for the Design of an Aseptic Transfer Interface, 2011(Draft)

The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device**.

【Secretariat】　TEL/FAX：029-861-7840　E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp

5. 平成 23 年度の総括と今後の展望

再生医療製品の製造は、原料である細胞・組織および最終製品の搬送や細胞の増殖・加工などの複数のプロセスを必要とする。現在、これらのプロセスは、ほぼ全て手作業でおこなわれており、再生医療の普及化、産業化のためにも有用な製造システムの構築が期待されている。本年度は、係る社会的要請に応えるべく、「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）」を策定した。原料である細胞・組織が細胞加工施設に搬入された後、再生医療製品の製造において、全てのプロセスが閉鎖空間内で無菌的に実施されることが必要である。しかし、現状では複雑で多様な再生医療製品の全てに対応可能な一貫した無菌製造システムは存在せず、複数のプロセスの中から機械化が容易な１つないし２つのプロセスを抜き出して製品化したものが多い。現在、必要な全てのプロセスを１台の装置で網羅可能な自動培養装置等の開発が行われているものの、これらは１台で完結しているため、将来的な応用を考えた場合､現在想定している操作やプロセス以外､必要な製品に対応しきれないことが考えられる。

無菌的に脱着可能な無菌接続インターフェースの開発により、再生医療製品の製造に関わる装置群を、無菌性の担保のもとに、製品化に必要な複数の機器・装置を自由に脱着することが可能となれば、再生医療製品の製造企業は製品製造システム開発にかかる人手・時間・コストを大幅に削減できる。また、機器・装置開発側にとり、全工程を網羅する一貫したシステムの開発は多額の開発コストを要するが、無菌接続インターフェースを装置に組み込むことにより、単一装置の開発であっても再生医療分野に参入可能であり、トータルコストを低減することができる。また、日本発の無菌接続インターフェースが国内外の装置群に組み込まれることにより、日本が再生医療関連機器の開発で世界をリードすることも可能である。既に国際標準化機構（ISO）の再生医療関連の専門委員会（TC）である TC 150（Implants for surgery）、TC 194（Biological evaluation of medical devices）および TC 198（Sterilization of health care products）において、再生医療周辺技術の標準化作業がおこなわれつつある。現在のところ、再生医療用途の培養装置や無菌操作プロセスに関しては、TC 198/WG 9（Aseptic processing）で規格案（CD ISO 13408-8）が具体的に討議されつつあるものの、策定された規格は存在せず、我が国が得意とするロボット技術と組み合わせたこれら装置や製造プロセスの国際規格の策定は、日本の再生医療産業の国際市場での優位性を確保し、産業競争力を強化するために必須であると考えられる。今後は、再生医療の産業化への開発ガイドラインの寄与や、開発ガイドラインの国際的な調整による早期の規格化が重要になると考えられる。

再生医療は、従来型の対処療法的治療技術と異なり、組織再生により、構造・機能を復活させる先端的根治技術である。組織を再生するためには、細胞を操作した後、患者へ戻すプロセスが必要になるが、全く新しい治療技術であるため、各段階でそれを支える医療産業群を育成し、支援するために適切なガイドラインの策定が望まれている。しかしながら、再生医療においては、対象臓器、対象疾患、細胞ソース（自己か非自己か）、培養方法、組織化技術、使用医療材料などの条件ごとにガイドラインを設定する必要があり、再生医療一般のガイドラインに加え、最終製品の開発の観点を加味したガイドラインを策定する必要がある。今後は、ヒト自動培養加工装置が備えるべき要件を満たした設計ガイドラインの策定を進めるとともに､併行して､細胞種（例

えば、間葉系幹細胞）、工程（例えば、増殖工程）を絞った自動培養加工装置についての設計ガイドラインの策定が必要になってくるであろう。また、近年の本分野の技術開発の進展に呼応し、既に策定したガイドラインについて、用語を含め、全体的に見直し、国際的な整合性をとりつつ改訂版を作成していくことも重要であると考えられる。

Ｖ－１－２　再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術）

1. 当該技術分野の概要とガイドライン策定の意義

1994 年に Brittberg らによって自己培養軟骨細胞移植術が報告されると、細胞移植・再生医療技術により関節軟骨の完全な修復が可能となるとの期待が高まった。1995 年から米国では Genzyme 社が細胞単離・培養工程を事業化し、全世界で 1 万例以上の軟骨損傷へ臨床応用されている。また、Lysaght らによれば 2007 年の再生医療製品の市場規模は 15 億ドルであり、Living skin equipment / cartilage の規模は 9 千万ドルと試算している。現在、ヨーロッパ各国やアジアの一部でも再生軟骨製品の開発販売が進んでいるが、日本ではジャパン・ティッシュ・エンジニアリングの培養軟骨の申請中のみで、未だ製造販売には至っていない。

我が国は、再生医療に係わる基盤技術開発に優れ、新しい再生医療技術確立・普及化へのポテンシャルを有しており、産業への応用を見据えた、科学的根拠に基づいた製品の安全性評価を適正かつ迅速に進めるための共通した指標が最近になってようやく定められた。それは、厚生労働省から発出された平成 20 年 2 月 8 日付け薬食発第 0208003 号厚生労働省医薬食品局長通知、及び平成 20 年 9 月 12 日付け薬食発第 0912006 号厚生労働省医薬食品局長通知であり、ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性を確保するための基本的技術案件が定められている。軟骨再生医療に限ると、平成 21 年度の再生医療審査 WG により関節軟骨再生に関する評価指標（案）が作成され、その内容は既に平成 22 年 12 月 15 日付薬食機発 1215 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」として公表されている。

しかしながら、それらは安全性に重きをおいた指標であり、性能評価に関する指標を今後、充実させる必要がある。一方、さらなる産業化には指標の国際標準化への取り組みも重要で、その事例として、東京大学牛田教授を中心とした活動として、”Implants for surgery－Quantification of sulphated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis” の ISO　TC/150/SC7 への提案が挙げられる。

そこで、本ワーキンググループ（以下、WG と記す）では、我が国における再生医療の普及に向けて、国際標準化も睨みつつ、軟骨再生における性能評価技術の開発ガイドラインを策定することで、産業化推進のツールとして役立てることを目標とする。

2.ガイドラインの検討過程

2.1 開発 WG 委員会概要

今年度の活動概要は以下のとおり。第 1 回委員会にて、昨年度決定した開発ガイドラインの具体的項目、すなわち、品質管理（細胞評価・製品の安定性評価・評価法バリデーション ）、非臨床評価技術（生化学的評価・組織学的評価・分子生物学的評価・形態学的評価・力学的評価・動物試験）、臨床評価技術（疼痛・関節機能等改善の臨床症状・機能評価・画像診断評価）について委員全員の合意を得た上で、素案作成作業に向けた委員の分担を決定した。品質管理については、企業委員の菅原・山我・堀井・袴塚委員、非臨床評価技術については、工学・基礎医学分野に明るい牛田委員長・関矢・服部・渡辺・堀井・森田・佐藤委員、臨床評価技術については、臨床医学分野に明るい中村・北村・安達・渡辺委員が担当した。第 2 回委員会では、各分担班で作成した素案について、班代表からの説明があり、委員全員で素案に対する質疑応答の後、開発ガイドライン策定に向けた次年度の方針についても討議した。

2.1.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時　平成 23 年 12 月 14 日（水）150:00～17:00

(2) 開催場所　オフィス東京　２階　Ｌ会議室（東京都中央区京橋１丁目６番８号）

(3) 出席者

委員：　牛田 多加志、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、関矢 一郎、中村 憲正
袴塚 康治、服部 耕治、堀井 章弘、森田 有亮、山我 美佳、渡辺 淳也

経済産業省：村上 一徳

国立医薬品食品衛生研究所：澤田 留美、加藤 玲子

医薬品医療機器総合機構：藤井 道子

産業技術総合研究所：廣瀬 志弘、山岸 正裕

事務局：弓場 俊輔、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1. 議事次第

資料 2. 委員名簿

資料 3－1～4. ”Osteoarthritis and Cartilage”Vol.18, No.S3 (2010)
OAC Histopathology Supplement

資料 4－1～4. ”Cartilage” Review (2010) and ICRS Recommendation Papers (2011)

資料 5. 海外における ACI 治験状況

資料 6. 平成 22 年度再生医療分野（組織[軟骨]再生における有効性評価技術）開発 WG 報告書（案）

資料 7. 厚生労働省通知（薬食機発第 1215 第 1 号 平成 22 年 12 月 15 日付
「次世代医療機器評価指標の公表について」）

⑸ 議事抄録

ガイドライン策定作業に向け、項目についての最終確認を主な目的として委員間で得るべきコンセンサスについて討議した。

●自家細胞のみならず、他家細胞をも包含するようなガイドライン
●ガイドラインは、必ず拘束力のあるものではなく、必要に応じて取捨選択できるもの
●適応疾患は限定せず、限局性の軟骨欠損程度にとどめる。
●推奨試験法（動物実験では使用動物種）やそれに関する参考情報（文献・関連する海外ガイドライン等）を記載。ただし、そこに規格値を設定するのは困難。
●GLP 実験施設が少ないこと等の国内事情を勘案したもの
●臨床評価では、バイオプシーを行わないのが世界的潮流で、今後は MRI 等の画像診断。
●品質管理としての製品の安定性については、スキャフォールド中の細胞生存を評価する場合、あるいは長期保存における場合について今後議論する。
●臨床評価の項目として、主観的（患者立脚型）評価・客観的（医師立脚型）評価・画像診断では？
●臨床試験デザインについては、エンドポイントは特に１次では海外でコンセンサスが出来上がっているし、比較試験の有無・症例数についても海外の状況を参考にしてはどうか？

以上のような議論を通じ、次回委員会に向け、「品質管理」・「非臨床評価技術」・「臨床評価技術」の 3 項目について各班を編成し、班毎に素案作成することとなった（項目毎の担当委員は第 1 回委員会後、メールにて決定）。

品質管理については、細胞評価・製品の安定性評価・評価法バリデーション（菅原・袴塚・山我・堀井委員）

非臨床評価技術については、生化学的評価・組織学的評価・分子生物学的評価・形態学的評価・力学的評価・動物試験（牛田座長・関矢・服部・渡辺・堀井・森田・佐藤委員）

臨床評価技術については、疼痛・関節機能等改善の臨床症状・機能評価・画像診断評価（中村・北村・安達・渡辺委員）

2.1.2 第 2 回開発 WG 委員会

⑴ 開催日時　平成 24 年 2 月 23 日（木）15：00～17：00

⑵ 開催場所　オフィス東京　地階　Ｓ会議室（東京都中央区京橋１丁目６番８号）

⑶ 出席者

委員：　牛田 多加志（座長）、安達 伸生、北村 信人、佐藤 正人、菅原 桂、
中村 憲正、袴塚 康治、服部 耕治、堀井 章弘、森田 有亮、山我 美佳
渡辺 淳也

経済産業省：村上 一徳、長部 喜幸

国立医薬品食品衛生研究所：松岡 厚子、澤田 留美、加藤 玲子

医薬品医療機器総合機構：河野 健
産業技術総合研究所：廣瀬 志弘、山岸 正裕
事務局：弓場 俊輔、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1. 開発ガイドライン（品質管理）素案
資料 2. 開発ガイドライン（非臨床評価）素案
資料 3. 開発ガイドライン（臨床評価）素案
資料 4. FDA ガイダンス(2007 年度版)

(5) 議事抄録

各分担班（「品質管理」・「非臨床評価技術」・「臨床評価技術」）代表から、素案についての説明があった後、委員間で交わされた質疑応答は以下のとおり。

●品質管理は、最終製品に軟骨細胞が含まれる場合と含まれない（間葉系幹細胞のみ含む）場合に分けた。
●細胞数並びに生存率・確認試験 （形態学的指標の他に、最終製品に軟骨細胞を含む場合、生化学的指標・遺伝子発現について、軟骨細胞を含まない場合は、重要中間体・遺伝型・遺伝子工学的改変法・免疫学的指標について試験）・細胞の純度試験・効能試験・製品安定性（製品の有効期限決定）・非生体材料及び最終製品の生体適合性・力学的適合性試験 （最終製品に軟骨細胞を含む場合のみ）を行うこととし、素案を作成した。
また、品質管理評価方法のバリデーションについても、測定法の妥当性を確認することが重要と考え、言及した。
●非臨床評価や臨床評価との整合性（生化学的指標・遺伝子発現・力学的適合性・組織評価等）やリンクも考慮すべき。
●最終製品の出荷試験に特化した部分とそうでない非臨床試験の部分を分けた記載も望ましい。
●使いやすいガイドラインを目指し、1 枚の表に表現することも検討（非臨床評価・臨床評価も併記）
●企業として負担となる過度な試験を行わないためにも、細胞種等事例に応じて設定値等個別に適切に設定していただくよう策定。
●FDA ガイダンス等海外のものと体裁を揃えることに。

非臨床評価技術は、生化学的評価・組織学的評価・分子生物学的評価・形態学的評価 （肉眼的評価）・力学的評価 （動的評価・静的評価）・動物試験 （動物種・疾患モデル）を行うこととし、素案を作成した。

●特に開発段階におけるガイドラインを意識したが、品質管理のものと重複する部分もあって、うまく整合あるいは統合していく予定。
●評価項目にある評価法を全て行わなくてはいけないわけではない表現として、「推奨」・「紹介」のような記載の仕方も。
●ICRS のスコアのような国際的な評価基準も、定量的な評価法として取り込み、その妥当性

について考慮しながら位置づけを今後検討する方針。

- ●力学試験については、単純押込み試験のような静的試験が簡便であることから、それも併用しつつ、動的な粘弾性試験を、工学を専門とする視点から推奨する。
- ●動物試験については、用いる動物種が問題で、ICRS のガイドラインが参考になる。ここで概念研究では小動物を用いるが、臨床応用を目指す場合、臨床での使用を想定した動物モデルを使うことが肝要。
- ●信頼性保証を目的に有効性について動物試験を行う場合、特に日本では施設数の問題等で困難な GLP 試験を大型動物で必ずしも行う必要はないのでは。安全性について GLP 試験を行うのであれば、小動物で。
- ●動物からヒトへ移行するときに橋渡しができる非侵襲の試験法も議論していただきたい。

臨床評価技術は、FDA ガイドラインの体裁に倣う予定で、今回はエッセンスのみ記載。

- ●実際の内容についても、それら海外のガイドラインを使うことになるだろうが、生活習慣が異なる日本に、欧米人を対象として設定されたスコアを必ずしもそのまま使えない点も考慮すべき。
- ●1 つの評価法が絶対的だということはなく、複数のものを合わせて総合的に評価すべき。
- ●移植後の組織を非侵襲的に評価できる点で、画像診断は鍵。
- ●画像診断としては、MRI では苦手な骨評価のためにレントゲンも入れてはどうか？
- ●直接的な評価としては、MRI が主力。3 テスラのものを推奨し、経時的変化を評価するには、3 次元 等方性ボクセルの撮像がよい。
- ●まず、包括的 MRI でとして、今後主流となる MOCART 法を用い、必須のシーケンスとして、プロトン密度強調画像・その脂肪抑制像・3 次元 等方性 MRI が挙げられる。
- ●次に、プロテオグリカンの測定法（dGEMRIC・T1ρmapping）・コラーゲン配列の評価法（T2mapping・NTCmapping）・水分含有量の測定法（ADCmapping）の用いる質的 MRI を用いるとよい。このうち、dGEMRIC は現在、あまり用いられていないことから、T1ρmapping や T2mapping に移行するものと思われる。

今年度の成果の取り纏め方として、ワーキンググループ委員会としての検討結果としてガイドライン素案を挙げ、いただいた資料や議事録で残される討議内容も参考資料とするとともに、また、討議の中で浮かび上がったディスカッションポイントについても整理して、次年度以降策定に活かすべく、報告書に残すこととした。

なお、報告書では、次年度以降、「品質管理」・「非臨床評価技術」のみガイドラインにすることから、それらの素案を主な検討結果とし、「臨床評価技術」に関する素案については、技術抽出を目的とした参考資料にとどめ、評価指標改訂等の別の機会に活用していただくこととした。

3. ガイドラインの検討結果

開発ガイドライン（品質管理）素案

■評価指標

最終製品に軟骨細胞を含む場合（自家細胞を想定）

・原材料として軟骨細胞を使用する場合

・原材料として間葉系幹細胞を使用し、培養によって軟骨細胞に分化誘導する場合

項目	記載内容（根拠、測定方法）	参考資料
細胞数並びに生存率	・最終製品の一部を酵素処理して細胞懸濁液とし、血球計算板やセルカウンターで細胞数を測定する方法が一般的である。細胞生存率を測定する方法として、トリパンブルーを用いた色素排除法があり、生細胞及び死細胞を計数することができる。 ・スキャフォールドに細胞を播種し、三次元培養した製品では、使用しているスキャフォールドをタンパク質分解酵素等で消化して細胞懸濁液を得て、それを細胞数及び生存率の測定に用いる。例えば、コラーゲンをスキャフォールドに用いている場合はコラゲナーゼで消化を行い、アガロースの場合はプロナーゼ、アルギン酸の場合はパパインで消化を行う。 ・スキャフォールドから細胞を分離して細胞を計数することが困難な場合には、細胞の DNA 量を測定する方法や、MTT アッセイによりミトコンドリアの酵素活性を指標に生細胞数を算出する方法がある。	1) – 4)
確認試験		
形態学的指標	・軟骨細胞は球形又は楕円形の形態をとるが、平面培養によって紡錘状の線維芽細胞様となる。細胞外マトリックスの存在等、培養環境により細胞形状が変わる。球形状の細胞形状の方が、紡錘型の細胞に比してタイプ II コラーゲン等、軟骨基質産生を維持している。 ・細胞をスキャフォールドに播種した場合の細胞形態の観察は困難であることが多い。	5) – 7)
生化学的指標	生化学的指標としては、軟骨細胞が産生するグリコサミノグリカン(GAG)、タイプ II コラーゲン、アグリカン等がある。又、軟骨細胞特異的な産生物質と線維芽細胞や脱分化軟骨細胞が産生する物質の比率を指標として、例えばタイプ II コラーゲン／タイプ I コラーゲン比､コンドロイチン 6 硫酸／コンドロイチン 4 硫酸の比を指標とする方法がある。スキャフォールドに細胞を播種し、三次元培養した製品では、使用しているスキャフォールドをタンパク質分解酵素等で消化し、その中に存在する産生物質を定量する。GAG は硫酸化 GAG の硫酸基に色素を結合させ､吸光度で定量することができる（色素結合法）。その他の産生物質は ELISA や HPLC 等によって定量する。	8) – 14)

遺伝子発現	生化学的指標のマーカーとなるタンパク質について、遺伝子発現を検出する方法がある。又、Sox9 や HAPLN1（ヒアルロン酸とプロテオグリカン連結たんぱく質）の遺伝子発現を軟骨細胞のマーカーとして検出する方法がある。mRNA 発現の有無は RT-PCR で確認することができ、定量 PCR により遺伝子発現を定量することができる。	15) 16)
細胞の純度試験	細胞の純度は品質管理における重要な要素である。培養軟骨製品に含まれる細胞には、以下のものが考えられる。 ① 軟骨細胞（原材料に由来、又は原材料となる間葉系幹細胞を培養によって軟骨細胞に分化誘導したもの） ② 混入細胞（原材料に由来するもので未分化細胞等を含む） ③ 培養工程中に生じた脱分化軟骨細胞 ④ 異常増殖細胞、形質転換細胞 軟骨細胞については上記の形態学的指標、生化学的指標、遺伝子発現、免疫学的指標といった、軟骨細胞を特異的に識別するマーカーを用いて測定する。混入が想定される細胞については、適切な指標を用いて特定すること。脱分化軟骨細胞は軟骨細胞と線維芽細胞との中間的な表現型を示すこともあるため、脱分化軟骨細胞と混入細胞を明確に分けることは困難である。移植後に重篤な有害事象をひきおこす造腫瘍性細胞については、出荷試験として実施するのは困難であるため、試験的検体を用いた非臨床試験において、核型分析、軟寒天コロニー形成試験、免疫不全動物における腫瘍形成能試験等で腫瘍形成について検討すること。	
効能試験	軟骨再生を目的とした細胞・組織加工医薬品等の最終製品の有効性を担保するために、製品の目的、特徴、形態に応じて *in vitro* 試験又は実験動物を用いた *in vivo* 試験から適切な効能試験を必要に応じて設定する。例えば、最終製品に軟骨組織と類似した力学的特性を持つことを期待する製品では、製品の体内における効能を投与前に予測ないし評価するために、弾性率や粘弾性特性等の力学的特性を測定する方法も有効である。軟骨組織とは類似しない力学的特性を持つ製品については、前述の生化学的指標や遺伝子発現等を有効性の代替指標（Surrogate Marker）として同定し、効能試験に応用することが考えられる。GAG は軟骨細胞が特異的に産生するアグリカンの構成要素であり、品質管理、非臨床試験、臨床試験における重要な指標となりうる。	4) 8)

力学的適合性試験	培養軟骨製品に要求される力学的特性としては、 ①製品の形状を保って移植部位に適用するための力学的強度 ②軟骨組織と類似した力学的特性によって移植後に荷重を支えるための力学的強度 が挙げられる。製品の効能効果として移植後の力学的特性を謳う場合には、力学的適合性試験を実施する必要がある。一般に力学的適合性試験は無菌性を保った状態で行うことが困難で、最終製品の出荷試験としてはなじまないので、試験的検体を用いた非臨床試験で実施することでも構わない。	17) 18)
製品安定性	再生医療製品は生きた細胞を含むため、その性能を発揮するために以下の点に留意して製品安定性を検討する必要がある。細胞を凍結状態で輸送する場合には、凍結時に使用する培地又は凍結保存液、凍結保護剤等について、製造工程で使用する原材料と同様に適切に選択すること。又、非凍結状態で輸送する場合の輸送液等も同様である。製品形態あるいは細胞種によって、製品安定性を保つための適切な保存形態、温度条件又は輸送液等が異なる可能性があるため、製品毎に適切な組み合わせを検討し、有効性を担保すること。	
非生体材料及び最終製品の生体適合性	非細胞材料の生体適合性については、以下のガイドライン等を参考にすること。 ・ISO10993-1 ・JIS T 0993-1 又は ASTM F 748-04 ・医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について（医薬審発第 0213001 号、平成 15 年 2 月 13 日） ・生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について（医療機器審査 No.36、平成 15 年 3 月 19 日） →現在、改訂が進んでいるので引用にあたっては最新版とする	

根拠資料

1) 組織培養の技術 第三版 [基礎編]、p34-40、日本組織培養学会編、朝倉書店 (1996)
2) Paul D. et. al., Cell, 30, 215-224 (1982)
3) Chang S. C. N. et. al., J. Biomed. Mater. Res., 55, 503-511 (2001)
4) Implants for surgery – Quantification of sulfated glycosaminoglycans (sGAG) for evaluation of chondrogenesis, ISO/TC 150/SC7 (draft)
5) Villar-Suarez V. et. al., J. Biomed. Biotech., 4, 364-373 (2005)
6) 骨と軟骨のバイオロジー、p85-87、藤井克之編、金原出版 (2002)
7) Schnabel M. Et. Al., Osteoarthritis Cartilage, 10, 62-70 (2002)
8) Yokoi M. et. al., J Tissue Eng. Regen. Med. (2011)
9) 標準整形外科学 第 11 版、p 、医学書院 (2011)
10) Diaz-Romero J. et. al., J. Cell. Physiol. 202, 731-742 (2005)
11) Kawasaki K. et. al., J Cell Physiol., 179, 142-8 (1999)
12) Dey P. et. al., Connect. Tissue Res., 28, 317-324 (1992)
13) Farndale R. W. et. al., Connect. Tissue Res., 9, 247-248 (1982)

14) Frandale R. W. et. al., Biochem. Biophys. Acta, 883, 173-177 (1986)
15) Akiyama H., Mod Rheumatol, 18, 213-219 (2008)
16) Rapko S. et. al., Tissue Engineering : Part C, 16, 1367-1375 (2010)
17) Morita Y. et. al., Biomed. Mater. Eng., 12, 291-8 (2002)
18) Morita Y. et. al., J Biomech. 39, 103-9 (2006)

最終製品に軟骨細胞を含まない場合（自家細胞及び同種細胞を想定）

・原材料として間葉系幹細胞を使用し、軟骨細胞に分化誘導せず適用する場合

項目	記載内容（根拠、測定方法）	参考資料
細胞数並びに生存率	・最終製品の一部を酵素処理して細胞懸濁液とし、血球計算板やセルカウンターで細胞数を測定する方法が一般的である。細胞生存率を測定する方法として、トリパンブルーを用いた色素排除法があり、生細胞及び死細胞を計数することができる。 ・スキャフォールドに細胞を播種し、三次元培養した製品では、使用しているスキャフォールドをタンパク質分解酵素等で消化して細胞懸濁液を得て、それを細胞数及び生存率の測定に用いる。例えば、コラーゲンをスキャフォールドに用いている場合はコラゲナーゼで消化を行い、アガロースの場合はプロナーゼ、アルギン酸の場合はパパインで消化を行う。 ・スキャフォールドから細胞を分離して細胞を計数することが困難な場合には、細胞の DNA 量を測定する方法や、MTT アッセイによりミトコンドリアの酵素活性を指標に生細胞数を算出する方法がある。	1) - 4)
確認試験		
形態学的指標	・間葉系幹細胞は骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞等、間葉系に属する細胞への分化能をもつ細胞である。一般的な培養条件下で培養皿に接着する性質を利用して血球系細胞と分離でき、細胞形態を観察することができる。 ・顕微鏡観察において線維芽細胞に似た形態をとり、一般には紡錘形である。しかし、実際に培養された細胞の形態は多様で、典型的な紡錘形のもの、神経細胞様に突起を伸ばしたもの、細胞が広がり扁平になったもの等様々である。 ・細胞をスキャフォールドに播種した場合の細胞形態の観察は困難であることが多い。	19)
重要中間体	加工に伴う変化を調べるために、重要中間体に特徴的な、例えば、形態学的特徴、増殖特性、生化学的指標、免疫学的指標、特徴的産生物質、その他適切な遺伝型又は表現型の指標を解析するとともに、必要に応じて機能解析を行う。重要中間体に明らかに由来する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質、及び細胞外マトリックスの定性及び定量を行うことができる。	
遺伝型	同種由来細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器の場合、ドナーとなるヒトの主要組織適合性抗原型である HLA（ヒト白血球抗原）のタイプを特定する。 又、細胞に遺伝子工学的改変を加える工程がある場合、導入遺伝子によって改変された形態学的及び生理学的な性質を特定し評価する。	

遺伝子工学的改変を加える場合	細胞に遺伝子を導入する場合は、次に掲げる事項に関する詳細を示すこと。 ① 目的遺伝子の構造、由来、入手方法、クローニング方法並びにセルバンクの調製方法、管理方法及び更新方法等に関する情報 ② 導入遺伝子の性質 ③ 目的遺伝子産物の構造、生物活性及び性質 ④ 遺伝子導入構成体を作製するために必要なすべての原材料、性質及び手順(遺伝子導入法並びに遺伝子導入用ベクターの由来、性質及び入手方法等) ⑤ 遺伝子導入構成体の構造や特性 ⑥ ベクターや遺伝子導入構成体を作製するための細胞やウイルスのバンク化及びバンクの管理方法	20)
免疫学的指標	細胞表面マーカーによる骨髄間葉系幹細胞の定義として、CD105、CD73、CD90 (Thy-1) 陽性細胞が 95%以上であること、CD45、CD34、CD14 又は CD11b、 CD79α 又は CD19、HLA-DR の陽性細胞が 2%以下であることが報告されているが、報告によって指標に用いられる表面抗原が異なる場合もあるので、製品の特性を示すのに適切な表面抗原を選択することが重要である。また、原材料となる細胞、工程内重要中間体、最終製品等、製造工程を通じて管理するのに適切な表面抗原を選択すべきである。	21)
細胞の純度試験	細胞の純度は品質管理における重要な要素である。原材料として間葉系幹細胞を使用し、軟骨細胞に分化誘導せず適用する場合、最終製品に含まれる細胞には、以下のものが考えられる。 ① 間葉系幹細胞 ② 混入細胞（原材料あるいは培養工程に由来） ③ 異常増殖細胞、形質転換細胞 間葉系幹細胞については、上記の形態学的指標、生化学的指標、遺伝子発現、免疫学的指標といった、間葉系幹細胞を特異的に識別するマーカーを用いて測定する。混入が想定される細胞については、適切な指標を用いて特定すること。移植後に重篤な有害事象をひきおこす造腫瘍性細胞については、出荷試験として実施するのは困難であるため、試験的検体を用いた非臨床試験において、例えば核型分析、軟寒天コロニー形成試験、免疫不全動物における腫瘍形成能試験等で腫瘍形成について検討すること。	14)
効能試験	幹細胞、リンパ球、遺伝子改変細胞その他の細胞等、臨床使用目的又は特性に応じて、*in vitro* 試験又は実験動物を用いた *in vivo* 試験から適切な効能試験の実施を考慮すべき場合もある。例えば、最終製品が産生する各種サイトカイン、成長因子等の生理活性物質及び細胞外マトリックスの評価等が考えられる。	

製品安定性	再生医療製品は生きた細胞を含むため、その性能を発揮するために以下の点に留意して製品安定性を検討する必要がある。細胞を凍結状態で輸送する場合には、凍結時に使用する培地又は凍結保存液、凍結保護剤等について、製造工程で使用する原材料と同様に適切に選択すること。また、非凍結状態で輸送する場合の輸送液等も同様である。製品形態あるいは細胞種によって、製品安定性を保つための適切な保存形態、温度条件又は輸送液等が異なる可能性があるため、製品毎に適切な組み合わせを検討し、有効性を担保すること。	
非生体材料及び最終製品の生体適合性	非細胞材料の生体適合性については、以下のガイドライン等を参考にすること。 ・ISO10993-1 ・JIS T 0993-1 又は ASTM F 748-04 ・医療用具の製造（輸入）承認申請に必要な生物学的安全性試験の基本的考え方について（医薬審発第 0213001 号、平成 15 年 2 月 13 日） ・生物学的安全性試験の基本的考え方に関する参考資料について（医療機器審査 No.36、平成 15 年 3 月 19 日） →現在、改訂が進んでいるので引用にあたっては最新版とする	

19）勝部好裕ら、再生医療に用いられる細胞・再生組織の評価と安全性、第 10 章、p209-217、シーエムシー出版（2007）
20）ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安定性の確保に関する指針（案）
21）Dominici M. et. al., Cytotherapy, 8, 315-317 (2006)

■ 品質管理の評価方法バリデーションについて

品質管理に用いる評価方法は、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）について」（平成 9 年 10 月 28 日、医薬審第 338 号）、又は Guidance for Industry・ Bioanalytical Method Validation (FDA、2001)等を参考に、評価方法の妥当性を担保することが重要であるが、細胞を用いた製品の場合は、バリデートできない項目もあることに留意すべきである。例えば、細胞数の測定において、既知の細胞密度で調整された標準品というものは存在しないため、真値を知ることはできない。特異性の検討においては、不純物（混入細胞）の測定にあたって目的細胞又は混入が想定される細胞に特異的な指標を適切に選択する必要がある。軟骨細胞の場合、いわゆる脱分化により軟骨細胞と線維芽細胞との中間的な表現型を示すこともあり、脱分化軟骨細胞と混入細胞を明確に分けることは困難である。遺伝子発現においては、定量 PCR 法で mRNA の定量が可能ではあるが、細胞からの mRNA の抽出や逆転写反応の効率を評価することが難しいため、定量性に言及する際は注意が必要である。細胞が産生する細胞外マトリックスやサイトカイン等の生理活性物質について ELISA 等の測定法が確立されている場合は、可能な範囲で測定方法のバリデーションを行うことが重要である。

【参考】　分析法バリデーションの実施項目

- 真度（Accuracy）
- 精度（Precision）
  - 併行精度（Repeatability）
  - 室内再現精度（Intermediate Precision）
- 特異性（Specificity）
- 検出限界（Detection Limit）
- 定量限界（Quantitation Limit）
- 直線性（Linearity）
- 範囲（Range）

※開発ガイドライン（品質管理）素案についての補足説明

⑴ 「品質管理」の scope について

現在、ガイドライン化できる技術として、

① 軟骨細胞を用いて培養軟骨を製造するもの（自家）

② 間葉系幹細胞を培養によって軟骨細胞に分化誘導するもの（自家）

③ 間葉系幹細胞を軟骨細胞に分化誘導せずに適用するもの（自家・同種）

を想定した（③については遺伝子導入による改変についても想定）。この scope には入らない技術として、同種軟骨細胞移植や ES、iPS 細胞を用いた方法が考えられる。同種軟骨細胞移植については①と「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」（薬食発第 0912006 号）を照らし合わせることで理解は可能と考えられるが、本ガイドラインに盛り込む必要があれば、今後の検討課題とする。

ES、iPS 細胞については本ガイドラインの対象外と考える。

⑵ 他のガイドラインとの整合性について

項目については、「次世代医療機器評価指標（関節軟骨）」、「ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」、「ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について」等のガイドラインを参照して設定した。評価指標、測定方法については、「製品の本質を表す指標で、なおかつ高コストにならず簡便に測定できる方法」を念頭に置いた。

⑶ 今後（次年度）への課題について

①「品質管理」の scope について、他の細胞ソースの可能性。

②「品質管理」の中では、具体的な測定方法・参考資料・文献等を充実させる必要がある。

③ 非臨床試験、臨床試験とのリンクという観点から、どのような指標を用いると品質管理、非臨床試験、臨床試験の間で一貫した評価が可能となるかという議論が重要である。

④ 最終的に「使いやすいガイドライン」にするために、細胞種や製品形態に応じて、どのような試験を実施する必要があるか、いわゆる「星取表」にまとめることができれば理想的である。

開発ガイドライン（非臨床評価）素案

1. 肉眼的評価

最終製品自体、動物試験で移植後に適切な期間を経た製品と周囲組織、あるいはその両方において評価すること。記録方法の 1 つとして、デジタルカメラ等による写真記録を推奨する。

評価項目（最終製品自体の場合）：
最終製品のサイズ
最終製品の表面形態　（Fissure・Fibrillation の程度と範囲）
最終製品の色調

評価項目（移植後の製品と周囲組織の場合）：
移植後の製品と周囲組織の表面形態（Fissure・Fibrillation の程度と範囲）
移植後の製品と周囲組織の色調
移植後の製品と周囲組織との連続性
プロービング等による移植後の製品の硬さと周囲組織への結合性

※関節軟骨表面の損傷に対して、Indian ink による染色手法を用いれば、損傷軟骨部分に Indian ink が着色し、非損傷の軟骨との境界が明らかとなる。さらに、Indian ink は軟骨下骨には着色しないため、損傷深度も明瞭となる。以上より、肉眼的評価を行う上で、Indian ink による染色手法は有効である。しかし、分子生物学的解析や免疫染色解析等に影響を与える可能性もあり、さらなる検査を行う場合は、Indian ink による染色手法を避けることが望ましい。

肉眼的評価のスコアとして、International Cartilage Repair Society Macroscopic Assessment Score 等を利用して、半定量的に評価することが考えられるが妥当性について検討を行うこと。

2. 組織学的評価

最終製品自体、動物試験で移植後に適切な期間を経た製品と周囲組織、あるいはその両方において評価すること。

組織固定法は、よく使用されている 10%リン酸緩衝ホルマリンを推奨する。
（※　10～20%酸性ホルマリン、中性ホルマリン、Lillie の緩衝ホルマリン（ホルマリン原液 100ml+第一リン酸ナトリウム 4.4g+第二リン酸ナトリウム 25.8g に蒸留水を加えて 1000ml とする）等は？）
（組織固定の期間を明示するかどうか？）
（その他パラフォルムアルデヒド、グルタールアルデヒド等は？）

脱灰が必要な場合、10%EDTA（ethylenediaminetetraacetic acid）もしくは 5%ギ酸を使用する

ことが望ましい。脱灰溶液は 1 週間に 1 回程度交換すること。
（他の方法　プランクリクロ迅速脱灰法や 5%トリクロリール酢酸水溶液等）
（脱灰の期間を明示するかどうか？）

包埋にはパラフィンを用いること。脱水剤としてアルコールを使用し、置換剤としてクロロフォルム、キシレン、低毒性のキシレン代替品等を使用すること。

薄切面の方向は、最終製品の関節軟骨表面に相応する面に対して垂直方向になるように選択すること。
（矢状面、前頭面については？記述不要か？）

滑走式ミクロトームまたは回転式ミクロトームを用いて、包埋した試料の薄切を行うこと。薄切切片の厚みは 1～2μm（主に細胞単位の観察）から 5～6μm（結合織の観察）が望ましい。

組織染色法には、細胞・組織の分布や形態の観察に用いられる Hematoxylin-eosin 染色法が、軟骨基質の観察に用いられる SafraninO・Alcian blue・Toluidine blue・Ruthenium red・Acridine Orange・The carbocyanine dye (Stains-all)・Cuprolinic (cupromeronic) blue 染色法が、コラーゲン線維を染める Picrosirius red や Goldner's Trichrome 染色法が、標的とする分子を抗体と結合させて染色する免疫染色法がある。また、偏光顕微鏡を用いて非染色切片からコラーゲン線維の走行を観察することができる。これらの染色法から複数の方法を選択して、評価することが望ましい。
半定量的な評価方法として、O'Driscoll score (1986)・Pineda score・Wakitani score・ICRS II Visual Histological Assessment Scale・Os Score・O'Driscoll score (2001)・Bern score 等の使用も考慮されるが、その妥当性について十分検討すること。
（もう少し染色法を限定すべきか？）
（凍結切片については？）

評価のための観察として、
最終製品の色調・表面性状・サイズ等について、また移植後の製品と周囲組織との連続性や結合性について記録すること。記録方法の 1 つとして、デジタルカメラ等による写真記録を推奨する。
組織切片のプレパラートもしくはそれをデジタルスキャニングした画像をブラインド条件で準備すること。
関節軟骨組織評価の経験を有する 2～3 名の評価者によりブラインド条件で評価すること。
半定量的な評価方法として、ICRS Macroscopic Cartilage Assessment Score や Outerbridge Classification 等の使用も、その妥当性について考慮しながら、検討すること。

評価項目（最終製品自体の場合）（移植後の製品と周囲組織の場合）：
細胞の密度
細胞の形態（例　軟骨細胞様　線維芽細胞様等）

軟骨各層における軟骨基質の構造・形態
軟骨基質のⅠ型・Ⅱ型コラーゲン分布状況（免疫染色等による）
軟骨基質のプロテオグリカンの分布状況
コラーゲン以外の蛋白質の分布状況（ファイブロネクチン・テネイシン等）
炎症反応
組織評価のスコアとして ICRS-II　スコア・O'Driscoll スコア・Wakitani スコア等を利用することが考えられる。

評価項目（移植後の製品と周囲組織の場合）：
組織形態学的評価
　移植後の製品と周囲組織の表面の平滑性　(smooth and intact)
　移植後の製品と周囲組織との統合度　(or 連続性)
修復組織の厚さ
軟部組織のボリューム
基質中のプロテオグリカン染色領域の割合
基質中のⅠ型コラーゲン染色領域の割合
基質中のⅡ型コラーゲン染色領域の割合
基質中のコラーゲンの分布状況（偏光顕微鏡による）
軟骨下骨の構造
軟骨下骨嚢胞の存在

関節軟骨
ICRS-II
組織形態
軟骨基質の染色性
細胞形態
軟骨細胞のクラスター形成
表層の構造
基底部の連続性
Tidemark の形成
軟骨下骨の異常（骨髄の線維化等）
炎症反応
異常石灰化（骨化）
修復組織の血管新生
関節軟骨表層評価
関節軟骨中間層評価
関節軟骨深層評価
総合評価

3. 生化学的評価

ジメチレンブルー(DMB)法によるグリコサミノグリカン(GAG)量の定量が推奨される（具体的な方法に関しては 2009 年頃開催された再生医療技術実用化促進委員会での報告書を参照のこと）。また、同じく比色定量法を用いたコラーゲン量の定量も適宜、実施することが望ましい。 ただし再生軟骨の採取は侵襲を伴うものであり、生化学的評価は必須ではなく、参考にとどめるべきと考える。

4. 分子生物学的評価

軟骨特異的な転写因子 SOX9 と、軟骨細胞の細胞外基質をコードする COL2A1 と Aggrecan が重要となる。また骨分化や線維化の指標となる COL1A1 や、肥大軟骨細胞の指標となる Col10A1 の発現がない(低い)ことを示すことが望ましい。評価法は定量的 real-time PCR 法が推奨される。ただし再生軟骨の採取は侵襲を伴うものであり、分子生物学的評価は必須ではなく、参考にとどめるべきと考える。

5. 力学的評価

軟骨組織は骨端部を覆うように存在し、日常生活において荷重支持・衝撃吸収・潤滑といった優れた力学機能を有する組織である。したがって、再生軟骨が生体軟骨と同等の力学特性を獲得したかを評価することは重要である。しかしながら、力学試験より得られる再生軟骨の物性は、対象となる再生組織の大きさ、培養担体、試験方法や試験条件に依存するため絶対的な基準値を設定することは難しい。

各施設によって細胞、培養担体、培養期間等が異なるため、それぞれの施設において可能ならば力学試験を施行し、作製した再生軟骨の力学的特性を把握し記録しておくとともに、安定した品質での移植時期の検討等に用いることが望ましい。

非臨床的な段階での力学試験ではあるが、その評価試験には移植を考慮して非破壊的であることが求められるが、ここでは直接的に再生軟骨に荷重もしくは変位を与えることでその力学的特性を評価する方法について記述する。

軟骨特有の粘弾性特性を評価するためには、測定方法としては動的粘弾性測定が適している。粘弾性体の弾性としての特性を反映する動的弾性率 E’、粘性としての特性を反映する損失弾性率 E”、衝撃吸収性を表す損失正接 tanδ によって、再生軟骨の粘弾性特性の評価が可能である。力学試験より得られる再生軟骨の物性は、対象となる再生軟骨の大きさ、培養担体、試験条件等に依存するため絶対的な基準値を設定することは難しいことを考慮すべきである。

5.1 関節軟骨の粘弾性特性

骨端を覆うように存在している関節軟骨は、運動による負荷を分散させ、同時に滑らかな関節運動を可能としている。軟骨組織において軟骨細胞の占める割合は数%以下にすぎず、大部分はコラーゲン線維とプロテオグリカンとで構成されている細胞外基質である。プロテオグリカンは

基質内水分の一部を保持した状態でコラーゲン線維のネットワーク内に存在し、プロテオグリカンーコラーゲンネットワークを形成している。プロテオグリカンは非常に親水性が高く、軟骨組織の約 70%は水分である。また、親水性の高いプロテオグリカンの膨張がコラーゲン線維の網目構造によって制限され、関節軟骨は高い剛性を実現している。関節軟骨に荷重が負荷されると水分の組織内部での移動や表面からの滲出が生じ、関節軟骨は特徴的な粘弾性挙動を示す。また、内部の水分の流動によって応力緩和挙動を示すような関節軟骨に正弦的なひずみを与えた場合、その応力の応答はひずみ速度に対して変化するような周波数依存性を示す。このような周波数依存性を持った関節軟骨の粘弾性特性を評価するには動的粘弾性測定が有効であると考えられる。

5.2 動的粘弾性測定の原理

動的粘弾性測定の特徴は、微小な変形下において粘弾性測定ができることである。したがって再生軟骨の力学的機能の評価において、動的粘弾性測定は組織を破壊することなく測定が可能であると考えられる。また、振動の周波数範囲を容易に変更することができ、短時間で再生軟骨の動的粘弾性挙動の評価が可能である。

関節軟骨は日常生活において繰り返し圧縮方向の荷重を受け、荷重支持や衝撃吸収といった役割を担っている。したがって、再生軟骨の荷重支持性および衝撃吸収性を評価するために、圧縮方向の動的粘弾性特性を評価する。粘弾性体に正弦波振動を与えた場合、応力振幅を σ_0、ひずみ振幅を ε_0、位相差を δ とすると、応力振幅とひずみ振幅との関係は図 1 のようになる。理想弾性体の場合、応力とひずみが比例し、与えた応力に対してひずみが遅れなし（位相差 δ が 0 度）に測定される。理想粘性体の場合、応力とひずみ速度が比例し、応力に対し 90 度遅れてひずみが測定される。関節軟骨のような粘弾性体に正弦波として応力を与えると、応力に対してひずみには 0～90 度の範囲で位相差 δ が生じる。

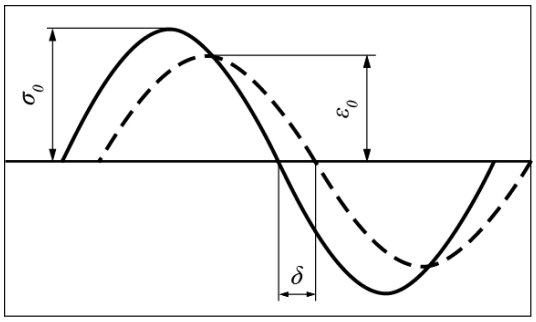


図 1 応力とひずみの時間波形

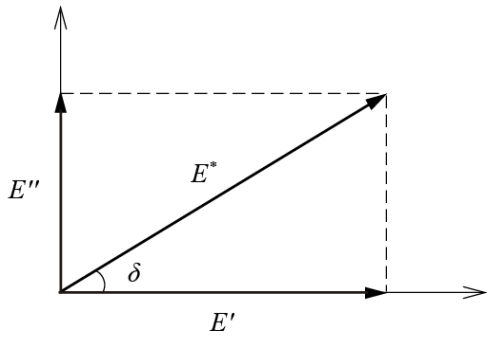


図 2 複素平面上における複素弾性率

粘弾性体は弾性と粘性を併せ持ち、応力とひずみの関係は図 2 のように複素弾性率によって表現される。これらの関係は次式のように表される。

$$E^* = E' + iE'' = \sigma_0 / \varepsilon_0 \ [\mathrm{Pa}] \quad \cdots(1)$$

$$E' = E^* \cos\delta \ [\mathrm{Pa}] \quad \cdots(2)$$

$$E'' = E^* \sin\delta \ [\mathrm{Pa}] \quad \cdots(3)$$

$\tan\delta = E'' / E'$ ・・・(4)

E*は複素弾性率（complex modulus）と呼ばれ、応力とひずみの振幅比に相当する。δは位相差であり、i は虚数単位($i^2 = -1$)である。E'は動的弾性率（dynamic modulus）または貯蔵弾性率（storage modulus）と呼ばれ、粘弾性体の弾性としての特性を反映する。E"は損失弾性率（loss modulus）と呼ばれ、粘弾性体の粘性としての特性を反映する。tanδは損失正接（loss tangent）と呼ばれ、動的弾性率と損失弾性率の比として表される。tanδは負荷された力学的エネルギーに対して熱として損失されたエネルギーの割合を示すもので、粘弾性体の振動（衝撃）吸収性を表している。

5.3 動的粘弾性測定

準備した再生軟骨の断面形状および厚さを測定する。再生軟骨の厚さは、直径よりも小さいことが望ましい。再生軟骨を図 3 のように、試験機の圧縮治具に設置し、一定のひずみをプレロードしておく。その後、試験片厚さの数%から 10%程度のひずみを、周波数を変化させながら試験片に与え、荷重と変位の応答を測定する。周波数域は 0.1 から数十 Hz 程度とする。得られた応力とひずみから動的弾性率・損失弾性率を、また応力とひずみの位相差から損失正接を算出する。

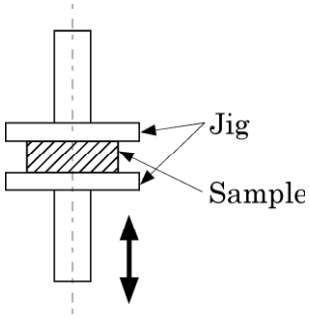


図 3 試験片取り付け

動的弾性率、損失弾性率および損失正接はいずれも負荷されたひずみの周波数に依存して変化する。各施設で作製された再生軟骨によりひずみの周波数に対する各値の挙動に違いが現れるが、組織の成熟に従って顕著な変化を示す適切な周波数においてその値を比較することで再生軟骨の状態を定量的に評価可能となる。

試験機との安定した接触が得られなかった場合、測定誤差が大きくなることがある。さらにバラツキの原因として初期ひずみやひずみ振幅といった試験条件にも注意する必要がある。ひずみ振幅の値や周波数の条件によっては、再生軟骨の変形が圧縮治具の動作に追従しないために、測定誤差が生じる場合がある。また、再生軟骨は圧縮荷重によりクリープ変形するため、試験を通して再生軟骨の変形が圧縮治具の動作に追従できるだけの初期ひずみを加えておく必要がある。特に比較する再生軟骨によってその力学的特性が大きく異なる可能性がある場合には、試験条件をよく検討しておく必要があると思われる。

さらに、臨床において再生軟骨の力学的機能の評価手法として実用化していくためには、いかに無菌的に測定するかが大きな課題となる。

5.4 静的な力学試験について

・圧縮試験：Compressive modulus

再生軟骨の力学的特性を評価する最も簡便な手法として圧縮試験が挙げられる。PBS 中に静置した試験片を、万能試験機を用いて圧子を介して変位速度一定で圧縮する。得られた荷重—変位曲線を近似することにより Compressive modulus を算出する。再生軟骨の変形し難さをあらわすパラメータとして Compressive modulus は計算される。

・応力緩和試験：Equilibrium modulus

応力緩和とは、再生軟骨に一定ひずみを与えたとき、発生した応力が時間とともに減少していく現象である。軟骨組織内部の水分の移動によって、軟骨組織が弾性のみでなく粘性を有しているために現れる挙動である。試験片に一定歪を与えることで時間－応力曲線を求め、応力が平衡に達したときの値を Equilibrium modulus として求める。

6. 動物試験

実験動物の種類については、齧歯動物・ウサギ・ウマ・ヒツジ・ヤギ・ブタ等、原理検証、毒性試験、安全性等の評価に適合するものをそれぞれ用いることが重要である。また次の 3 つの条件を考慮する必要がある。

・骨格が未成熟なモデルは初期研究または概念研究に用いる。

・重要な研究には、完全に成熟した軟骨構造を有するものを用いる。

・欠損のサイズの作製（手術的操作）、作製部位、程度等を検討する。

その他の検討事項としては、急性か慢性か、片側性か両側性か、術後のケア（鎮痛剤、疼痛モニタリング、免荷等）を検討するべきである。耐久性は長期にわたる動物研究から評価するが、ヒトでの臨床応用がより重要である。様々な動物を用いて関節軟骨の修復・再生の研究が広く行われているが、過去に報告されている実験動物・疾患モデルがどういう根拠で選択され、実施されたのかを検証し、計画している臨床試験を鑑みて、適切な実験動物、疾患モデルを選択し、意味のある研究結果を蓄積することが必要である。

⑴ 種類：

・齧歯動物：　原理の立証、クリアランス、毒性試験、安全性等の評価

・ウサギ：　原理の立証、スクリーニング

・ウマ・ヒツジ・ヤギ・ブタ：　重要な研究

⑵ 具体的な動物モデルの必要条件：

・骨格が未成熟なモデルは初期の研究または、概念研究に利用する。

・重要な研究には、完全に成熟した軟骨構造のみを利用する。

・欠損のサイズ、位置、程度、修復に要する時間等は調整する。

・エンドポイントは研究に先立って事前に計画を立てる。

⑶ 片側性か両側性か：

・両側性に関しての倫理的な承認は、施設内倫理委員会（施設内治験審査委員会）に基づく。

・片側性のモデルは患側の初期荷重をできる限り減らすことが可能であり、術後、部分的にあるいは完全に、関節を固定することができる。

⑷ 急性と慢性：

・急性期のモデルでは、モデルを作製したのち、すぐに扱うことが可能であるが、結果を過大評価する可能性がある。

・慢性期のモデルでは、遅発性の修復効果をより予測することができる。

⑸ 術後のケア：

・鎮痛剤、疼痛モニタリング、荷重コントロール等

⑹ 耐久性：

・長期にわたる動物研究から評価するが、ヒトでの臨床応用がより重要である。

様々な動物を用いて関節軟骨の修復・再生の研究が広く行われているが、過去に報告されている実験動物・疾患モデルがどういう根拠で選択され、実施されたのかを検証し、実施を計画している臨床試験を鑑みて、適切な実験動物・疾患モデルを選択し、意味のある研究結果を蓄積する必要がある。

【動物種の観点から】

齧歯類はコストの面からも*in vitro*の研究と前臨床試験としてのトランスレーショナルリサーチに適していると報告しているが、小動物では関節は極めて小さく、手術手技（細胞移植や組織工学的組織等の移植手術を含む）が影響を及ぼすような治療法の評価として、適しているとは言えない。また変形性関節症や関節リウマチ等、多因子性の疾患を忠実に再現可能な疾患モデル動物はない。
以下に各動物種の利点と欠点を示す。

マウス

胸腺欠損マウス、遺伝子組み換えマウス、ノックアウトマウス等の研究が可能であり、飼育が簡便である。また、免疫不全マウスの使用は、同種異系、もしくは異種の細胞および組織を含む研究が実施可能である。またマウスには自然発症する関節炎系、老齢系等、豊富な種類の遺伝子改変マウスがあり、特定の遺伝子またはタンパク質の過剰発現や欠損が軟骨修復・再生に影響を与える研究にとって大きなメリットがある。しかしながら、一方で関節が極めて小さく、関節軟骨も薄いため、手術手技が影響を与えるような治療法の実験としては実際的ではない。

ラット

マウスより関節が大きく、飼育が簡便であり、コストの面からも適している。免疫不全および遺伝子組み換えモデルにも使用できるため魅力的なモデルである。また、ラットは疼痛の転機を立証するのに大変、好ましい動物種である。ラットはドリルで作製した欠損モデルにおいて、軟骨修復のスクリーニングのモデルとして、あるいは治療やデバイスのモデルとしても価値あるものである。しかし、ラットの軟骨は非常に薄く、作製する欠損自体も非常に小さいため、実用性に欠ける可能性がある。さらに成長板は成熟しても開存したままである。これは高度な血管新生を骨端部に引き起こし、内在性の軟骨修復にも関与している可能性がある。以上のようなラットの動物特性から、齧歯類の動物モデルにおける結果を裏付けるには、他の動物モデルも動員する必要がある。また軟骨下骨の修復モデルとして役立つ種であると考えられているが、人工物を移植するには薄すぎるため、実践的ではない。しかし、ラットには高度に血管が侵入している成長板

が生涯残存するため、種特異的な内因性の影響を受ける可能性を考慮する必要がある。この特徴により関節の修復、再生が容易に行われている可能性がある。

ウサギ

ウサギは軟骨再生の研究に広く用いられてきた。それは取り扱いやすさとコストの安さに基づいている。また多くの小動物と同じように、遺伝子型が同様の動物による研究が可能である。軟骨修復の研究が行われるようになった当初、ウサギは3-4mmの欠損が作製できるため、広く用いられていた。移植による修復と内因性の修復限界の研究の両方が可能であると考えられていた。軟骨修復が残存、隣接する軟骨細胞からではなく、骨髄からの間葉系細胞の増殖と分化によってもたらされることを示したのもウサギの実験である。以上より、ウサギはコスト面や関節の大きさ等から軟骨欠損の研究には適しているかもしれない。ウサギの軟骨修復の研究における共通の限界点は、ヒトの成人では典型的ではない、内在性の強い修復反応をもつ未熟なウサギを利用するということである。ウサギの骨格系と軟骨の成熟は7〜8か月であり、8カ月の成熟したウサギの全層欠損モデルにおける修復は、5ヶ月や3ヶ月のウサギと比較し、同程度までに修復されるのに質が落ちることに加え、修復の時間がかかる。つまり、大腿内側顆における未治療の軟骨の全層欠損の修復を3ヵ月、5カ月、8カ月のウサギでそれぞれ比較検討したところ、3カ月と5カ月のモデルはすべて欠損が完全に組織再生により被われた。しかし、8カ月のモデルでは多くの場合、欠損が埋まらないままの状態であった。また、全ての修復状態を形態学的に評価すると、欠損部は徐々に線維性の組織から硝子様の軟骨に改善されていくが、より若いウサギの修復組織はより硝子様に変化していた。加えて、修復組織と隣接軟骨との結合は3ヵ月と5カ月のモデルのほうが8カ月のモデルと比較して良好であった。軟骨下骨に関しては12週目で、3ヵ月、5カ月のモデルで形成されているのが認められたが、8カ月のモデルでは形成されているものはなかった。修復された後の変性組織の力学的な質は正常よりも劣ったままであったが、若いモデルにおいてより早く修復される。以上より、若年成人のモデルとして使用するのは8カ月以上のウサギが好ましい。8カ月に満たないウサギのモデルを使用することは、ヒトを含めほかの動物の修復過程を過大評価する可能性がある。

イヌ

イヌは変形性関節症・関節損傷・半月板損傷・軟骨修復のモデルとして広く利用されている。ヒトと同様に自己修復能に乏しく、変形性関節症や離断性骨軟骨炎を生じる。イヌはマウス・ラット・ウサギに比べ、よりヒトに近いモデルとしての可能性がある。軟骨の厚さも十分であり、部分欠損の検討も可能である。また、大きな関節腔を有し、関節鏡も可能であり、リハビリテーションプロトコールを義務付けているような研究に適している。イヌはトレーニングが容易であり、荷重のコントロールが可能で、水中でのリハビリや水中トレッドミル等のより効果的なものを利用することができる動物種である。しかし、イヌはヒトとの結びつきが強い動物であり、倫理的観点からの問題がある。またイヌは関節鏡を用いた再鏡視や生検等を施行することが可能であるが、大腿脛骨関節が小さく関節へのアプローチには限界がある。イヌのなかでもビーグル等の犬

種は足が短いとう特徴から、関節の手術は難しく、より大きいイヌが推奨されているが、その場合大量入手が難しい。

ヤギ・ヒツジ

ヤギやヒツジは、軟骨修復のモデルとしてよく利用される。膝がヒトと同等の欠損を作製するのに十分なサイズ(0.5-1 ㎠)であることが理由である。また、ヤギやヒツジは骨軟骨のグラフトや半月板修復のモデルとしてもよく利用される。ヤギは、関節の大きさ、軟骨・軟骨下骨の硬さが十分あり、関節鏡も可能である。欠損サイズを大きくすることも容易であり、軟骨下骨と軟骨の比率や軟骨下骨の硬さがイヌやヒツジに比べヒトに近い。一方で生物学的試験に基づくと、ヤギやヒツジの軟骨下骨の骨プレートはよく成長し、ヒトと比べると非常に硬いという特徴がある。また、ヒツジに比べるとヤギは軟骨がやや厚い。海外にはヤギやヒツジの大規模な施設がある。その理由として、他の大型動物より比較的安価かつ飼育が容易であること、また、ヤギやヒツジは元々群れを成して生育しており、飼育のスペースや環境の条件があまり厳しくないことが挙げられる。しかし、リハビリテーションで決められた荷重や運動を研究するには不向きである。ヤギはコストの面から考えても実用的ではないとする報告もある。ヤギやヒツジは従来型の MRI にも適合するが、膝関節自体は小さすぎる。ヤギやヒツジの麻酔と鎮痛の方法に関しては、飼育方法と同様によく確立している。また、ヤギやヒツジは 2～4 週の術後の期間であれば、後脚荷重のみ許容した荷重制限をしたり、 身体全体をつるして免荷して飼育したりすることも可能である。

ブタ・ミニブタ

飼育豚やミニブタは厚い軟骨をもち、とりわけ飼育豚は軟骨のモデルとしてよく利用される。また、成長が早く、軟骨下骨の異常や変性、離断性骨軟骨炎や、通常では認めない病変を示すことが可能な動物種である。関節の大きさ、荷重、関節軟骨の厚さ等はイヌや他の小動物に比べヒトに近い。にもかかわらず、今まであまり使用されていない。なぜなら、ブタが大きく比較的攻撃的であり、研究施設で扱うことが困難なためである。さらに、急激な体重増加の時期があり、離断性骨軟骨炎を高率に生じやすい。骨格的に成熟するには 24 カ月以上とも言われ、種類にもよるが体重 200kg 近くになるものもあり、性成熟をもって実験に用いるのが現実的であろう。多くの場合、飼育ブタは完全に成熟する前に短期間の研究に利用されている。その理由としては 2 才以上のブタは非常に身体が大きくなり、扱うのが困難なためである。よって、2 才までの飼育ブタを利用するのが好ましい。しかし、ミニブタの使用はこれらの問題を克服するかもしれない。研究用に育てられたミニブタは通常従順で、体重も成人男性と同等位にまで育てることも可能である。軟骨修復には内因性の影響を受ける可能性があり、性成熟に達したミニブタを用いることが重要であるが、ミニブタの種類によっては、生後 12 カ月程度で成長板が閉鎖し骨格的に成熟するものもある。大きな欠損が作製可能であり、軟骨が約 1.5mm 程度はあり、部分損傷、全層欠損いずれも作製可能であり、関節鏡も可能であろう。また血清生化学等におけるパラメータがヒトと同様である。しかし、コストが高く、飼育可能な施設は限定される。ミニブタは飼育ブタよりさらに扱いやすく、臨床的なサイズの関節軟骨の欠損モデルとしては最も報告が多い。そして、軟

骨の欠損の作製は失敗が少なく、作製しやすいという利点があり、ヒトに近いモデルを作製することができる。

ウマ

軟骨修復、軟骨の厚みがヒトに近く、全層欠損、部分欠損の研究に適している。15～20mm の骨軟骨欠損も作製でき、内因性の影響を受けにくいとされている。またウマの膝関節はヒトとほぼ同様の構造であるが、軟骨下骨が非常に硬い。また、飼育施設が極めて限定されるため、一般的な研究には向かないかもしれない。ウマは臨床における軟骨修復モデルとして、特に大腿の遠位関節や中手指節関節（※）が利用できる。ウマの思春期は 18 カ月頃とされており、ウマの遠位大腿関節の軟骨の成熟は 24 カ月頃と認識されている。2 才以上のウマを使用する際は、軟骨損傷等を含め検査してから利用するほうがよい。ウマのモデルにおける最大の利点は関節が大きいことである。そのため関節鏡でアプローチすることが容易である。ヒトと異なる点は、ウマ科の関節は 3 つの滑膜腔より成り、ヒトに比べて、大腿脛骨関節や半月板にアプローチすることには制限があるが、大腿膝蓋関節にはむしろ小さい侵襲の関節切開または、関節鏡でアプローチすることができる。ウマの大腿膝蓋関節と大腿脛骨関節はヒトと似ているが、大腿骨内側顆の軟骨下骨の骨プレートは大変厚く、最大でヒトの 2～3 倍ある。ウマの大きく厚い軟骨の特徴（1.5～3mm）により修復組織の採取や分析が可能であり、生物学的、組織学的、生体力学的等、多くの分野における結果を得ることができる。手術手技を伴う実験にはウマは適している。しかし、ウマでは後ろ脚が邪魔して従来の MRI では撮像に制限がある。ウマでは再鏡視や生検は修復過程を評価するのに重要となる。また術後、免荷でのリハビリもコントロールすることが可能である。軟骨下骨の嚢腫が自然発生する疾患のモデルとしてウマを応用することは、修復過程を観察するのに有用であるが、大腿骨顆部はヒトと位置が根本的に異なるということを念頭に置く必要がある。

※中手指節関節に関してウマの場合、第三中手骨は特に管骨とよばれ、よく発達し強靭であり、前脚にかかる全体重を支える役割をもつ。またこの関節はウマの駐立時に正常な位置を保持する役目があり、中手指節関節（球節とも呼ばれる）はショックアブソーバーとして重要なもので overuse により球節炎とよばれる関節炎をおこす、ウマにおいては特徴的な関節である。

以上より、マウス・ラット・ウサギ・イヌはコスト、飼育の簡便さの点から、アカデミアでの研究に適している。適切な疾患モデルを選べば、ウサギ・イヌ・ヤギ・ブタ・ミニブタ・ウマ等は関節の大きさ、軟骨の厚さ等が十分であり、研究に適している。大型動物(ヤギ・ヒツジ・ブタ・ミニブタ・ウマ)は飼育施設が限定され、コストの面からもアカデミアでの研究に用いることは難しいが、将来製品化を目指す場合は、前臨床試験として、実施することが望ましい。ヤギ・ヒツジ・ウマ等の動物の行動制限を行うことは軟骨修復の研究をより価値あるものにするために重要である。手術的効果の判定に齧歯類の関節では評価するには小さすぎる。コスト、飼育、施設、倫理的観点等を考慮すると、日本では、ウサギまたはミニブタが軟骨損傷モデルとしては最適であると考える。寿命が短い（1～3 年程度）実験動物はヒトの寿命と、正確にスケーリングすることは難しい。しかし、短期間の研究や発展的な研究、スクリーニング等への応用はかなり幅広い

ものである。一方、寿命が 8〜10 年の大型動物やより長生きするミニブタ・ヒツジ・ヤギ・ウマは実用性があり、スケーリング材料としても応用されているが、研究の妥当性に関しては示すことができない場合がある。耐久性に関しては、今のところ動物モデルでヒトのそれを予測することは不可能であり、ヒトの臨床研究においてのみ、適切な結果を得ることができる。軟骨修復に関しての臨床応用を新たに施行する場合、ウマ・ヒツジ・ヤギで行われる重要な研究に先行して、小動物やウサギによる初期の探索的な研究が先行して行われる必要がある。あらゆる発展的かつ重要な研究には細胞外マトリックスと連続する石灰化軟骨の層と tidemark の層状構造によって定義される成熟軟骨をもつ動物種を利用するべきである。 軟骨の厚さだけに関して述べるとブタはヒトの関節によく似ている。各動物モデルの利点、欠点は様々であり、疾患モデルとして適切な動物モデルを選択することが最も重要である。

添付資料①　　次世代医療機器評価指標（別添１）

薬食機発１２１５第1号
平成２２年１２月１５日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室長

次世代医療機器評価指標の公表について

厚生労働省では、医療ニーズが高く実用可能性のある次世代医療機器について、審査時に用いる技術評価指標等をあらかじめ作成し、公表することにより、製品開発の効率化及び承認審査の迅速化を図る目的で、検討分野を選定して評価指標を検討してきたところです。

今般、関節軟骨再生、神経機能修復装置及び整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントの評価を行うに当たって必要と考えられる資料、評価のポイント等を評価指標としてとりまとめましたので、下記に留意の上、製造販売承認申請に当たって参考とするよう、貴管下関係業者に対しご周知いただきますよう御配慮願います。

なお、本通知の写しを独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長、日本医療機器産業連合会会長、米国医療機器・ＩＶＤ工業会会長及び欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長あて送付することを申し添えます。

記

１．　評価指標とは、承認申請資料の収集やその審査の迅速化等の観点から、製品の評価において着目すべき事項（評価項目）を示すものである。評価指標は、法的な基準という位置付けではなく、技術開発の著しい次世代医療機器を対象として現時点で考えられる評価項目を示したものであり、製品の特性に応じて、評価指標に示すもの以外の評価が必要である場合や評価指標に示す評価項目のうち適用しなくてもよい項目があり得ることに留意すること。

２．　個々の製品の承認申請に当たって必要な資料・データを収集する際は、評価指標に示す事項について予め検討するほか、可能な限り早期に独立行政法人医薬品医療機器総合機構の対面助言を活用することが望ましい。

（別添１）

関節軟骨再生に関する評価指標

１．はじめに

関節軟骨は荷重衝撃の緩衝や関節滑動性の獲得に重要な役割を担っているが、血行に乏しく難治性の組織である。一旦損傷すると十分に修復されることは無く、損傷部の放置は軟骨下骨病変を合併し二次性の関節症変化へと進展することも多い。変形性膝関節症の患者数について、自覚症状を有する者は約１，０００万人、潜在的な患者（Ｘ線診断による患者数）は約３，０００万人と推定され、本症による中高年者の日常生活動作（ＡＤＬ）低下の問題は大きな社会問題となりつつある。従って有効な軟骨の治療法の開発は急務である。近年、軟骨組織を対象として再生医療的手法（軟骨細胞や軟骨細胞への分化能を有する間葉系幹細胞移植）を用いた新規治療法が研究されている。しかし、わが国においてこれらの革新的な医療機器の開発研究は盛んに行われているが、臨床応用への展開は諸外国に比べて遅れていると言える。その理由として次世代医療機器の臨床応用にあたり、明確な評価指標がないことが一因と考えられる。このような状況を踏まえ、関節軟骨再生について科学的根拠を基盤にした品質、有効性及び安全性の評価を適性かつ迅速に進めるために本評価指標を作成した。

ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の品質及び安全性を確保するための基本的な技術要件は、平成20年2月8日付け薬食発第0208003号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）及び平成20年9月12日付け薬食発第0912006号厚生労働省医薬食品局長通知（以下「ヒト(同種)由来細胞・組織加工医薬品等の指針」という。）に定められているころである。本評価指標は、ヒト由来細胞・組織加工医薬品等のうち特に損傷関節軟骨等の治療を目的として軟骨に適用される、ヒト軟骨細胞加工医薬品若しくは医療機器（以下「ヒト軟骨細胞加工医薬品等」という。）又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品若しくは医療機器（以下「ヒト間葉系幹細胞加工医薬品等」という。）について、上述の基本的な技術要件に加えて留意すべき事項を示すものである。

２．本評価指標の対象

本評価指標は、損傷関節軟骨等の治療を目的として適用されるヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等について、基本的な技術要件に加えて品質、有効性及び安全性の評価にあたって留意すべき事項を示したものである。現時点ではヒトＥＳ細胞、ｉＰＳ細胞等の多能性幹細胞由来の製品及び異種細胞・組織由来の製品は本評価指標の対象とはしない。

なお、開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、必要に応じ、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談すること。

３．本評価指標の位置づけ

細胞・組織加工医薬品等の種類や特性、臨床上の適用法は多種多様であり、また本分野における科学的進歩や経験の蓄積は日進月歩であることから、本評価指標が必要事項すべてを包含しているとみなすことが必ずしも適切でない場合もある。

従って、本評価指標は申請内容に関して拘束力を有するものではなく、個々の細胞・組織加工医薬品等についての試験の実施や評価に際しては、その時点の学問の進歩を反映した合理的根拠に基づき、ケース・バイ・ケースで柔軟に対応することが必要である。

なお、本評価指標の他、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針、ヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及び国内外のその他の関連ガイドラインを参考にすることも考慮すべきである。

４．用語の定義

本評価指標における用語の定義は、ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の指針及びヒト（同種）由来細胞・組織加工医薬品等の指針の定義による他、以下のとおりとする。

（１）軟骨細胞：軟骨の細胞外基質中に存在し、主にコラーゲン(II、IX、XI 型等)とプロテオグリカン（アグリカンを主とする）を分泌し軟骨基質を形成することを特徴とする細胞を一般的には指すが、本評価指標で原材料とする細胞はその前駆細胞（軟骨芽細胞)、軟骨細胞ないし軟骨芽細胞を豊富に含む細胞集団及び体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

（２）間葉系幹細胞：間葉系組織中に存在し、多分化能を有しかつ自己複製能力を維持しているもの又はそれに類することが推定されるもの及びこれを豊富に含む細胞集団をいうが、本評価指標では骨髄間質細胞も含む。また、体外でこれらの細胞を培養して得られた細胞を含む。

（３）粘弾性：粘性と弾性とを併せ持つ性質。軟骨組織の力学的特性において重要なファクターである。特に粘性は、歩行や運動といった時間的に変化する荷重に対して関節軟骨が応答する際に、重要な働きをする。

（４）中間製品：製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの。

５．評価にあたって留意すべき事項

損傷関節軟骨等の治療を目的とした細胞・組織加工医薬品等には、原材料と適用との関係性から、1）原材料として採取されるドナーの細胞・組織が患者の適用部位の細胞・組織と同様の基本機能をもつ場合（相同使用 Homologous Use）と、2）そうでない場合（非相同使用 Non-homologous Use）とに分けられる。本評価指標においては昨今の国内外の研究開発状況を鑑み、前者の場合には主にヒト軟骨細胞加工医薬品等を、後者の場合には主に軟骨以外の組織に由来するヒト間葉系幹細胞を原材料とす

る細胞・組織加工医薬品等を対象とする。両者の安全性・有効性上の大きな差異として考えられるのは、前者の場合には適用部位における細胞組織の既知の生理学的機能からその有効性の機序を理解することが比較的容易と想定される可能性があるのに対し、後者の場合には移植段階で軟骨細胞様の表現型を呈さないこと及び有効性を裏付ける機序が複数である可能性があることに加えて、それらの確認が困難である可能性が考えられる。従って、間葉系幹細胞加工医薬品等と軟骨細胞の相同使用による軟骨細胞加工製品とでは、有効性の評価、その機序の理解及び製品中の細胞の適用部位における機能に基づくリスクの評価について留意点が異なる可能性があることに注意が必要である。

製品評価については、以下に挙げた試験項目が考えられる。しかしながら、製品によっては例示した試験項目又はマーカーが必要十分とは限らず、逆に不必要な場合もある。さらに必要かつ適切であれば、別の試験項目若しくはマーカーを採用又は追加して設定を検討し、使用する妥当性を説明すること。

（１）細胞数及び生存率

出発原料となる軟骨細胞又は間葉系幹細胞は採取組織に由来する量的な制約がある。軟骨細胞は体外培養すると脱分化する傾向を持ち、また間葉系幹細胞も体外培養によりその表現型を変化させる傾向を持つ。いずれの体細胞種も、ドナーの年齢又は長期の培養等の条件により増殖速度が低下する場合もあるため、体外での増殖にも限度があり、最終製品に使用可能な細胞数は、出発原料として得られた細胞の数に応じて量的な制約を持つ。従って、意図する治療部位のサイズに見合った量の最終製品を製造するために十分な量の細胞を確保するためには、原材料又は中間製品中に存在する細胞の数及び生存率について判定基準を設定しておく必要がある。また、最終製品における細胞の生存率についても基準を設定すること。

（２）細胞の培養期間の妥当性

培養期間の妥当性及び細胞の安定性を評価するために、予定の培養期間を超えて培養した細胞において脱分化ないし多分化能の減弱、もしくは増殖速度の異常変動等の目的外の変化がないことを適切な細胞指標を用いて示すこと。適用後に体内での増殖及び分化等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

（３）確認試験

目的とする体内での有効性（軟骨形成能、軟骨機能等）を達成し、かつ安全性上の問題（意図しない分化、過形成、異常増殖等）を可能な限り回避するとともに、一定の品質及び安定性を保持するために必要な最終製品中の細胞の重要細胞特性指標を定め、これらを用いて最終製品中の細胞が目的の細胞であることを確認すること。確認試験には目的細胞に対する特異性が求められるため、試験に用いる細胞特

性指標は、混入する可能性のある他の細胞では発現していない分子であることが望ましい。組織工学的手法により製造された製品については、マトリックス中、スキャフォールド上等に播種されて製造された最終製品の細胞の生存率・密度・形態学的特徴等を確認すること。なお、最終製品の規格を最も良く実現するために必要な、原材料及び中間製品の重要細胞特性指標を設定することも必要である。量的制約や複雑な品質特性のために、最終製品において細胞の特性を必要十分に評価できない場合は、中間製品（又は原材料）で評価することが選択肢となる場合もある。そのためには、中間製品（又は原材料）の特性が最終製品の品質に関する適正な道標となるという合理性を示すことが必要である。

（４）細胞の純度試験

細胞の純度は品質管理における重要な要素であり、他の品質試験と同様、工程の性能、非臨床及び臨床試験結果等に基づき、規格を設定すべきものである。原材料、中間製品、最終製品の各段階における目的細胞については、確認試験で定めた重要細胞特性指標に基づいて定義すること。混入細胞（例えば骨芽細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、その他の採取時に混入する可能性のある細胞）又は原材料・製造工程における幹細胞の意図しない分化により生じた体細胞（様）細胞、未分化細胞又は脱分化細胞、異常増殖細胞、形質転換細胞といった目的細胞以外の細胞の検出及びその混入率の定量法、並びにその安全性を確認する試験方法及び判断基準を設定すること。

（５）力学的適合試験

最終製品の段階で軟骨組織と類似した力学特性を持つ等、最終製品の態様によっては最終製品自体に耐荷重性、摺動特性、粘弾性等における適合性が要求される。これらの製品については、各製品の適用方法を考慮した上で必要に応じて力学的適合性を確認するための規格を設定すること。

（６）効能を裏付ける品質試験

軟骨再生を目的とした細胞・組織加工医薬品等の最終製品の有効性を担保するためには、最終製品に対する適切な効能試験の設定を検討する必要がある。例えば、最終製品の段階で軟骨組織と類似した力学特性を持つことを期待する組織工学的手法により製造された製品の場合には、直接的に粘弾性特性等の力学的特性を測定することにより、製品の体内における効能を投与前に予測ないし評価することが可能かもしれない。

一方、組織工学的手法によらず軟骨組織とは類似しない力学特性を持つ製品については、体内における有効性の代替指標（Surrogate Marker）を同定し、効能試験に応用することが考えられる。例えば、タイプ II コラーゲン／タイプ I コラーゲンの遺伝子発現比は軟骨細胞の分化の指標とされることがある。ただし、代替指標

の使用に際しては、患者における有効性と代替指標との相関性を予め明らかにすることが必要となる。適用後に体内での増殖及び分化等を期待する場合には、設定された基準による継代数又は分裂回数で期待された機能を発揮することを明らかにすること。

（７）製品の安定性試験

ヒト軟骨細胞加工医薬品等及びヒト間葉系幹細胞加工医薬品等の最終製品又は重要なそれらの中間製品について、保存・流通期間及び保存形態を十分考慮して、細胞の生存率及び効能を裏付ける代替指標等を指標に実保存条件での安定性試験を実施し、貯法及び有効期限を設定し、その妥当性を明らかにすること。特に凍結保管及び解凍を行う場合には、凍結及び解凍操作により製品の解凍後の培養可能期間や品質への影響がないかを確認すること。また、必要に応じて標準的な製造期間を超える場合や標準的な保存期間を超える長期保存についても検討し、安定性の限界を可能な範囲で確認すること。ただし、製品化後直ちに使用するような場合はこの限りではない。

また、原材料・中間製品及び最終製品を運搬する場合には、それぞれの条件と手順(容器、輸送液、温度管理等を含む)等を定め、その妥当性について明らかにすること。

（８）非細胞材料及び最終製品の生体適合性

製品に関係する非細胞材料については、細胞とともに最終製品の一部を構成するもの（マトリックス、医療材料、スキャフォールド、支持膜、ファイバー、ビーズ等）だけでなく、製造工程中で細胞と接触するもの及び適用時に使用されるもの（局所封入用の膜、フィブリン糊等）に関しても、材料自体の品質・安全性に関する知見について明らかにするとともに、生体適合性等、患者及び製品中の細胞との相互作用に関する知見について明らかにすること。また、最終製品総体についても患者の細胞組織、特に適用部位周辺組織との相互作用について評価すること。また、最終製品の一部を構成する非細胞材料の、製造工程中（培地中）及び体内での分解特性、体内での再吸収特性、分解物の安全性に関して適切な情報を提供すること。特に、生体吸収生材料を用いる場合には、分解生成物に関して必要な試験を実施すること。非細胞材料の生体適合性については、ISO10993-1、JIS T 0993-1 又は ASTM F 748-04 等を参考にすること。

（９）細胞の造腫瘍性・過形成

製品中の細胞に由来する腫瘤は適用部位における物理的障害となる恐れがあること、宿主の正常な生理機能に対し悪影響を及ぼす可能性があること等から、悪性腫瘍のみならず、良性腫瘍を含む腫瘍形成及び過形成の可能性を検討すること。

試験により造腫瘍性を評価する方法としては、例えば核型分析、軟寒天コロニー

形成試験、免疫不全動物における腫瘍形成能試験等が挙げられる。また、既定の培養期間を超えて培養した細胞について、目的外の形質転換や増殖速度の異常亢進がないことを明らかにすることも重要である。なお、免疫不全動物における腫瘍形成能試験においては、移植した細胞が体内で軟骨を形成した場合も腫瘍のように見えることがあるので、形態的特徴だけでなく組織病理学的特徴による評価も検討すること。

間葉系幹細胞等、軟骨細胞へと分化しうる細胞又は分化した軟骨細胞を含んだ細胞・組織加工医薬品等の造腫瘍性については、複数の試験法による評価の必要性を検討すること。核型分析、免疫不全動物における腫瘍形成能試験については、それぞれ An International System for Human Cytogenic Nomenclature (ISCN2005)、WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh Report (1998)等を参考にすることが考えられるが、試験法の妥当性については、製品の特性やその時点での技術レベル等に応じて検討を行うこと。なお、核型分析において細胞・組織を採取したドナーの年齢や原疾患によっては、ある頻度で染色体異常が生じている場合があるので，染色体異常が認められた場合にそれがドナー背景に起因するのか、あるいは培養に起因するのかを明らかにできるような試験計画の立案を検討すること。なお、造腫瘍性が疑われた場合の他、使用する原材料や製造方法によっては、がん原性の検討が必要な場合もあるかもしれない。

６．効力又は性能を裏付ける試験について

一次薬力学試験（Primary Pharmacodynamics / Proof-of-Concept Study）として、ヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等の機能発現、作用持続性及び医薬品等として期待される臨床効果の実現可能性（Proof of Concept）を示すこと。また、適当な動物由来細胞・組織製品モデル又は関節疾患モデルがある場合には、それを用いて治療効果を検討すること。治療効果の評価方法には例えば ICRS スコア、O’Driscoll スコア、Wakitani スコア等を利用することが考えられるが、妥当性については検討を行うこと。

７．体内動態について

いかなる細胞・組織加工医薬品等においても製品に由来する細胞が意図しない生体内分布を示すかどうかは安全上の懸念となる。従って、ヒト軟骨細胞加工医薬品等又はヒト間葉系幹細胞加工医薬品等を構成する細胞・組織についても、技術的に可能で科学的合理性のある範囲で、実験動物での分布、吸収、遊走、生着等の体内動態に関する試験を実施すること。試験を実施しない場合には、その妥当性を示すこと。

８．臨床試験（治験）

臨床データパッケージ及び治験実施計画書は、対象疾患、目的とする効能及び効果、当該治療法に期待される臨床上の位置づけ等に応じて、非臨床データ等も踏まえて適

切に計画されるべきである。必要に応じて、医薬品医療機器総合機構の対面助言を利用すること。

添付資料② International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guideline for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials

Table 3. Guidelines for Histological Processing and Analyses of Repair

1. Lesion size and location
   - Human: 2-mm diameter, ~1-cm deep biopsy from estimated geometric center of initial lesion, perpendicular to surface. Sample includes bone, full-thickness repair.
   - Animal: sample block includes entire defect, flanking articular cartilage, subchondral bone encompassing potential regions of bone resorption.
2. Timing of biopsy and sample recovery
   - Human biopsy: 12-month or 24-month outcome, one biopsy per lesion. Macroscopic ICRS score. Video document and detailed description of biopsy site.
   - Animal: acute defect (0-3 days) and long-term repair: ≥2 months (rabbit) or ≥6 months (large animal), with and without treatment. Exact endpoints can be tailored to individual studies and should provide information on the rate of implant incorporation or degradation in the joint. Macroscopic score (whole joint). Take any biochemistry or biomechanics samples prior to tissue fixation.
3. Histoprocessing (for cartilage-bone analysis)
   - Fixation in 10% normal buffered formalin or buffered 4% paraformaldehyde.
   - Human: decalcify biopsies with bone for ~30 hours in 0.5 N HCl/0.1% glutaraldehyde[115] or formic acid[105] or ~2 weeks in 0.5 M EDTA at 4 °C.
   - Animal: decalcify ~10 days (rabbit distal femur) or weeks (large animal samples) in 0.5 N HCl (with or without 0.1% glutaraldehyde)[43] or longer in 10% EDTA/0.1% paraformaldehyde at 4 °C. Postdecalcification trimming step facilitates collecting at least 2 section levels per defect to take into account potential heterogeneity of repair. Postfixation after long periods of decalcification. Trim before embed.
   - For each specimen, collect serial sections from at least 2 predetermined levels (fixed distance to each other in the repair tissue). 5-µm paraffin sections (human, sheep, horse) or 8- to 10-µm cryosections (rabbit) for collagen typing. Stain 2 serial sections from each level (for each stain).
     - Tissue sections processed separately for electron microscopic analysis of matrix (optional).
4. Staining
   - H&E (cartilage-bone interface, cell morphology, tidemark, abnormal calcification).
   - Safranin O or toluidine blue (glycosaminoglycan content).
   - Collagen immunostaining for collagen type I and type II.
   - Unstained sections (for polarized light microscopy [PLM]).
   - Recut and stain any torn, folded, or poorly stained sections. Verify complete set of sections (use the best section free of folds, tears).
   - Blind sections or digital scans prior to scoring.
5. Evaluation methods[a]
   - Must be performed by 2 or 3 trained and blinded observers. Blinded consensus for outlier scores.
   - Determine implant presence/absence.
   - Histological scoring: ICRS-II (human, animal) or O'Driscoll (animal) that also assesses adjacent cartilage and cartilage-repair integration. Can use other scoring systems or evaluate predominant tissue type if want to compare results to literature.
   - Histomorphometry: repair tissue thickness, total soft tissue volume above bone (for human biopsies where bone occupies ≥50% of section width) or above the projected tidemark (for animal sections with flanking cartilage). Analysis for area % glycosaminoglycan, % collagen type I, and % collagen type II staining. Optional: line measurements for defect width and % cartilage-subchondral bone integration (animal).
   - PLM for collagen fibril orientation (semiquantitative scoring system).[22]
   - Optional: immunostain for specific markers of interest. Electron microscopy for cell morphology and collagen fibril diameter, orientation. Subchondral bone structure and repair (bone volume fraction). Subchondral cyst presence/absence (animal repair). Assess synovial histology.

[a]As our understanding of cartilage repair and chondrocyte biology improves, these recommendations may have to be modified.

添付資料③ Guidelines for the Design and Conduct of Clinical Studies in Knee Articular Cartilage Repair

International Cartilage Repair Society Recommendations Based on Current Scientific Evidence and Standards of Clinical Care

Table 1. International Cartilage Repair Society Macroscopic Cartilage Assessment Score

Criteria	Appearance	Points
I.A	Level with surrounding cartilage	4
	75% repair of defect	3
	50% repair of defect	2
	25% repair of defect	1
	0% repair of defect	0
I. B	100% survival if initially grafted surface	4
	75% survival if initially grafted surface	3
	50% survival if initially grafted surface	2
	25% survival if initially grafted surface	1
	0% survival if initially grafted surface	0
II. Integration	Complete integration with surrounding cartilage	4
	Demarcation border <1 mm	3
	75% integrated, 25% with notable border >1 mm	2
	50% integrated, 50% with notable border >1 mm	1
	0%-25% integrated	0
III. Appearance	Intact smooth surface	4
	Fibrillated surface	3
	Small, scattered fissures and cracks	2
	Small and large fissures	1
	Complete degeneration of graft area	0

Overall assessment and score:		
Grade 1	Normal	12 points
Grade 2	Nearly normal	8-11 points
Grade 3	Abnormal	4-7 points
Grade 4	Severely abnormal	0-3 points

Table 2. International Cartilage Repair Society II Visual Histological Assessment Scale

Histological Parameter	Visual Analog Scale Score
1. Tissue morphology (polarized light)	0-100
2. Matrix staining (metachromasia)	0-100
3. Cell morphology	0-100
4. Chondrocyte clustering	0-100
5. Surface architecture	0-100
6. Basal integration	0-100
7. Tidemark formation	0-100
8. Subchondral bone abnormalities/marrow fibrosis	0-100
9. Inflammation	0-100
10. Abnormal calcification/ossification	0-100
11. Vascularization in repair tissue	0-100
12. Surface/superficial assessment	0-100
13. Midzone/deep zone assessment	0-100
14. Overall assessment	0-100

Note: From Mainil-Varlet *et al.*[43]

Table 3. Cartilage Defect Description

Chondral Defects	
Grade 0	Normal
Grade 1	Superficial lesions
Grade 1A	Soft indentation
Grade 1B	Superficial fissures and cracks
Grade 2	Cartilage lesions <50% of cartilage depth
Grade 3	Cartilage defects >50% of cartilage depth
Grade 3A	Not extending down to calcified cartilage
Grade 3B	Down to calcified cartilage layer
Grade 3C	Down to but not through subchondral bone
Grade 3D	Down to subchondral bone with cartilage blisters
Grade 4	Defects penetrating subchondral bone
Grade 4A	Penetration of subchondral bone in part of the defect
Grade 4B	Subchondral bone penetration involving complete defect
Osteochondral Defects	
Type 1	Stable continuity, softened area covered by intact cartilage
Type 2	Partial discontinuity, stable on probing
Type 3	Complete discontinuity, "dead *in situ*," not dislocated
Type 4A	Dislocated fragment, loose within the bed or empty defect
Type 4B	Loose and dislocated fragment >10 mm in depth

添付資料④　Review Evaluation of histological scoring systems for tissue-engineered, repaired and osteoarthritic cartilage, Osteoarthritis and Cartilage (2010) 18, 12e23

Table IV
Parameters assessed by some major cartilage repair scores

Parameters of the different grading systems	O'Driscoll *et al.*[6]	Pineda *et al.*[36]	Wakitani *et al.*[37]	Modified Mankin (Uhl *et al.*)[66]	OsScore[20]	ICRS I (VHS)[8]	Knutsen *et al.*[2]	ICRS II (VAS)[48]
Cell morphology	×	×	×	×	×	×	×	×
Matrix staining	×	×	×		×			×
Surface regularity	×		×	×	×	×		×
Structural integrity	×							×
Thickness/defect filling	×	×	×					
Osteochondral junction	×	×						×
Adjacent bonding	×		×	×				
Basal integration					×			×
Cellularity	×							
Clustering/distribution	×				×	×		×
Adjacent cartilage degeneration	×							
Mineral					×	×		×
Blood vessels				×	×			×
Subchondral bone						×		×
Viability cell population				×		×		
Inflammation								×
Cartilage plug quality				×				

PINEDA et al

TABLE 1. CARTILAGE REPAIR SCORE

Characteristics	*Score*
Filling of defect	
125%	1
100%	0
75%	1
50%	2
25%	3
0%	4
Reconstruction of osteochondral junction	
Yes	0
Almost	1
Not close	2
Matrix staining	
Normal	0
Reduced staining	1
Significantly reduced staining	2
Faint staining	3
No stain	4
Cell morphology	
Normal	0
Most hyaline and fibrocartilage	1
Mostly fibrocartilage	2
Some fibrocartilage, but mostly nonchondrocytic cells	3
Nonchondrocytic cells only	4

From Pineda et al.[1]

O'DRISCOLL et al. (in vivo animal)

TABLE I

HISTOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL GRADING SCALE

	Score
Nature of the predominant tissue	
Cellular morphology	
Hyaline articular cartilage	4
Incompletely differentiated mesenchyme	2
Fibrous tissue or bone	0
Safranin-O staining of the matrix	
Normal or nearly normal	3
Moderate	2
Slight	1
None	0
Structural characteristics	
Surface regularity	
Smooth and intact	3
Superficial horizontal lamination	2
Fissures — 25 to 100 per cent of the thickness	1
Severe disruption, including fibrillation	0
Structural integrity	
Normal	2
Slight disruption, including cysts	1
Severe disintegration	0
Thickness	
100 per cent of normal adjacent cartilage	2
50-100 per cent of normal cartilage	1
0-50 per cent of normal cartilage	0
Bonding to the adjacent cartilage	
Bonded at both ends of graft	2
Bonded at one end, or partially at both ends	1
Not bonded	0
Freedom from cellular changes of degeneration	
Hypocellularity	
Normal cellularity	3
Slight hypocellularity	2
Moderate hypocellularity	1
Severe hypocellularity	0
Chondrocyte clustering	
No clusters	2
<25 per cent of the cells	1
25-100 per cent of the cells	0
Freedom from degenerative changes in adjacent cartilage	
Normal cellularity, no clusters, normal staining	3
Normal cellularity, mild clusters, moderate staining	2
Mild or moderate hypocellularity, slight staining	1
Severe hypocellularity, poor or no staining	0

MANKIN et al.

TABLE I

HISTOLOGICAL-HISTOCHEMICAL GRADING *

	Grade		Grade
I. Structure		III. Safranin-O staining	
a. Normal	0	a. Normal	0
b. Surface irregularities	1	b. Slight reduction	1
c. Pannus and surface irregularities	2	c. Moderate reduction	2
d. Clefts to transitional zone	3	d. Severe reduction	3
e. Clefts to radial zone	4	e. No dye noted	4
f. Clefts to calcified zone	5		
g. Complete disorganization	6		
II. Cells			
a. Normal	0		
b. Diffuse hypercellularity	1	IV. Tidemark integrity	
c. Cloning	2	a. Intact	0
d. Hypocellularity	3	b. Crossed by blood vessels	1

* Serial histological sections, cut at five micrometers and stained with hematoxylin and eosin and safranin-O-fast green-iron hematoxylin, were analyzed for abnormalities in structure, cell population, safranin-O stain distribution, and tidemark integrity and scores assigned as the histologic-histochemical grade.

KNUTSEN et al

Histological evaluation was performed by a pathologist in Tromso (V.I.) and a clinical scientist (S.R.) who specializes in histological analysis of cartilage. Both were blinded to the type of treatment that the patient had received. Concentrating particularly on the lower region of the biopsy specimen, they arbitrarily ranked the repair cartilage as hyaline (Group 1), fibrocartilage-hyaline mixture (Group 2), or fibrocartilage (Group 3), or they recorded that there was no repair tissue (Group 4).

WAKITANI ET AL.

TABLE 1. HISTOLOGIC GRADING SCALE FOR DEFECT CARTILAGE

Parameter	*Points*	*Observation*
A. Cell morphology	0	Hyaline cartilage
	1	Mostly hyaline cartilage
	2	Mostly fibrocartilage
	3	Mostly noncartilage
	4	Noncartilage only
B. Matrix staining (metachromasia)	0	Normal (compared to host)
	1	Slightly reduced
	2	Significantly reduced
	3	No metachromatic stain
C. Surface regularity	0	Smooth (>3/4*)
	1	Moderate (1/2 << 3/4*)
	2	Irregular (1/4 << 1/2*)
	3	Severely irregular (1/4<*)
D. Thickness of cartilage	0	>2/3**
	1	1/3 << 2/3**
	2	<1/3**
E. Integration of donor to host adjacent cartilage	0	Both edges integrated
	1	One edge integrated
	2	Both edges not integrated
Total maximum (A–E)	14	

*Total smooth area of reparative cartilage compared to the whole area of the cartilage defect.

**Average thickness of reparative cartilage compared with that of surrounding cartilage.

Table 2. International Cartilage Repair Society II Visual Histological Assessment Scale

Histological Parameter	Visual Analog Scale Score
1. Tissue morphology (polarized light)	0-100
2. Matrix staining (metachromasia)	0-100
3. Cell morphology	0-100
4. Chondrocyte clustering	0-100
5. Surface architecture	0-100
6. Basal integration	0-100
7. Tidemark formation	0-100
8. Subchondral bone abnormalities/marrow fibrosis	0-100
9. Inflammation	0-100
10. Abnormal calcification/ossification	0-100
11. Vascularization in repair tissue	0-100
12. Surface/superficial assessment	0-100
13. Midzone/deep zone assessment	0-100
14. Overall assessment	0-100

Note: From Mainil-Varlet *et al.*[43]

ICRS I Score

TABLE I ICRS Visual Histological Assessment Scale*

Feature	Score
I. Surface	
Smooth/continuous	3
Discontinuities/irregularities	0
II. Matrix	
Hyaline	3
Mixture: hyaline/fibrocartilage	2
Fibrocartilage	1
Fibrous tissue	0
III. Cell distribution	
Columnar	3
Mixed/columnar-clusters	2
Clusters	1
Individual cells/disorganized	0
IV. Cell population viability	
Predominantly viable	3
Partially viable	1
<10% viable	0
V. Subchondral Bone	
Normal	3
Increased remodeling	2
Bone necrosis/granulation tissue	1
Detached/fracture/callus at base	0
VI. Cartilage mineralization (calcified cartilage)	
Normal	3
Abnormal/inappropriate location	0

*The observer attempts to evaluate one feature at a time. The most prominent feature on each specimen is matched to a graded panel of images that it most closely resembles. The highest score (3) is applied to the ideal repair result (i.e., truly regenerated tissue), and the lowest score (0) is applied to the poorest repair result. The scores should not be summed; rather, each score should be reported separately (i.e., I:3/II:3/III:2/IV:1/V:1/VI:3).

OsScore

Table 3

Histological features measured for OsScore

Feature	Score
Tissue morphology	Hyaline = 3 Hyaline/fibrocartilage =2 Fibrocartilage =1 Fibrous tissue =0
Matrix staining	Near normal =1 Abnormal =0
Surface architecture	Near normal =2 Moderately irregular =1 Very irregular =0
Chondrocyte clusters	None =1 ≤25% cells = 0.5 >25% cells = 0
Mineral	Absent =1 Present = 0
Blood vessels	Absent = 1 Present = 0
Basal integration	Good = 1 Poor = 0
Maximum total possible	10

O'DRISCOLL et al. (2001)

TABLE 1. HISTOLOGICAL-HISTOCHEMICAL SCORING SYSTEM

Score	*Histological-Histochemical Findings* *Chondrocytes*	*Safranin O Staining*
0	None (or almost none)	None (or almost none)
1	<50%	Slight
2	>50%	Moderate
3	All (or almost all)	Normal (or nearly normal)

The Bern Score: For the Evaluation of Safranin O-Fast Green Stained Cartilagenous Pellet Cultures (Minimum Score: 0; Maximum Score: 9)

Scoring categories	Score
Category A: Uniformity and darkness of Safranin O–Fast green stain (10X objective)	
No stain	0
Weak staining of poorly formed matrix	1
Moderately even staining	2
Even dark stain	3
Category B: Distance between cells/amount of matrix accumulated (20X objective)	
High cell densities with no matrix in between (no spacing between cells)	0
High cell densities with little matrix in between (cells <1 cell–size apart)	1
Moderate cell density with matrix (cells approx. 1 cell–size apart)	2
Low cell density with moderate distance between cells (>1 cell) and an extensive matrix	3
Category C: Cellular morphologies represented (40X objective)	
Condensed/necrotic/pycnotic bodies	0
Spindle/fibrous	1
Mixed spindle/fibrous with rounded chondrogenic morphology	2
Majority rounded/chondrogenic	3

Source: [27]Grogan SP. *et al*., Tissue Eng 2006; 12(8):2141–9.

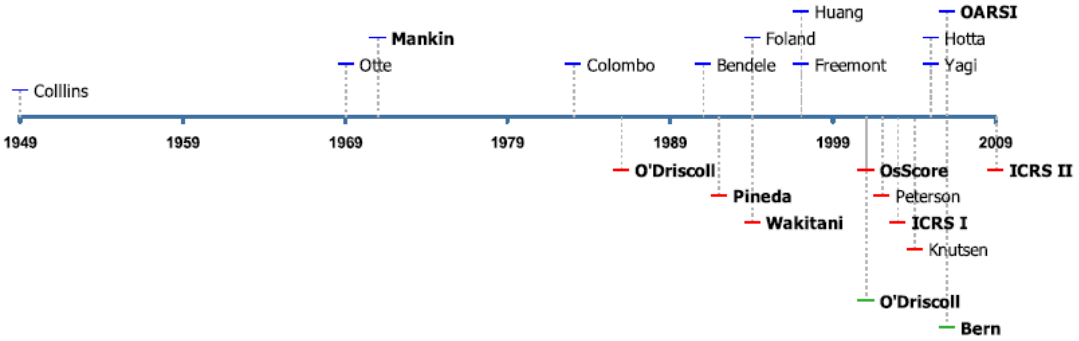


Fig. 1. Chronological development of cartilage histological scores after the first macroscopical score in 1949 (Collins). OA scores are presented in blue, *in vivo* cartilage repair scores in red, and *in vitro* tissue engineering scores in green.

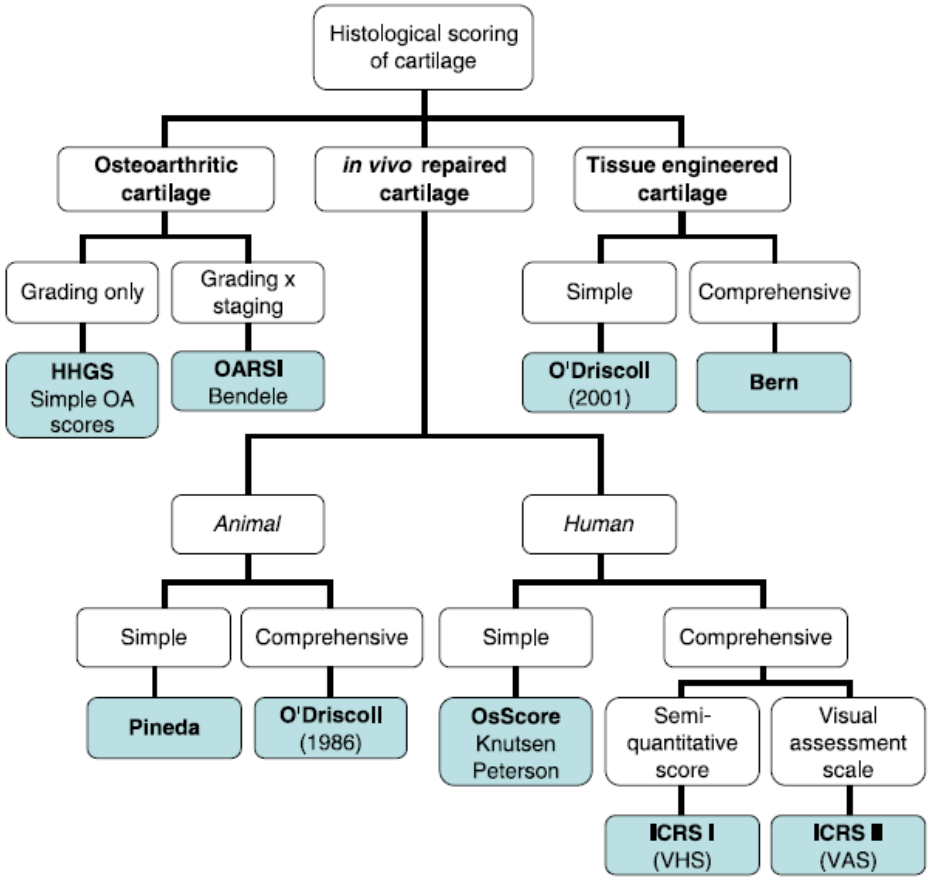


Fig. 5. Choice of an appropriate scoring system may be aided by a flow diagram. Validated scores are presented in bold.

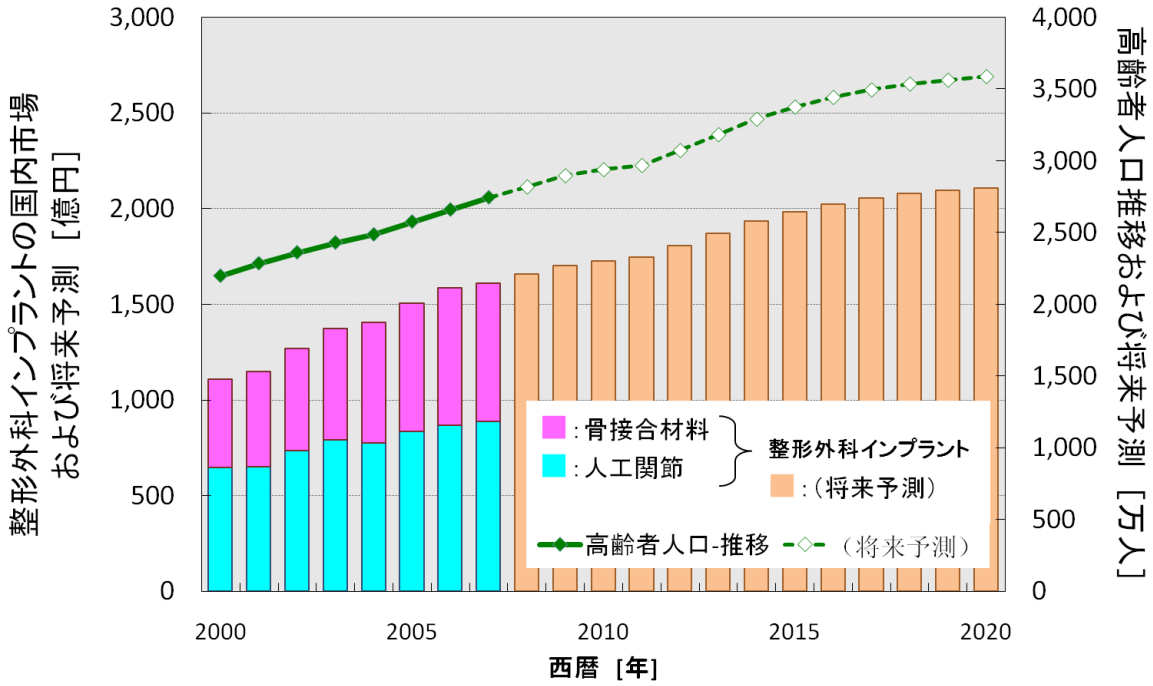
4. 平成 23 年度の総括と今後の展望

今年度は、分担班（品質管理・非臨床評価）毎に素案を作成したので、次年度は海外のガイドライン（FDA ガイドライン等）との整合性も意識しつつ、この素案を基に策定作業を本格化する予定である。

また、軟骨再生に機能する間葉系幹細胞は、体外で分化誘導を行わず、そのまま最終製品として、移植治療に用いられることも多い。この場合、体内で軟骨に分化することから、最終製品としての性能を移植後も保持し続けるわけではなく、治療に適用される前に製品として完成形をとる他の一般的な医療機器とは一線を画するものである。こうした再生医療製品に特有な評価技術としての画像診断技術等の評価技術に関しては、臨床医学関連委員の協力を得ながら、今後も抽出していきたい。

1. 当該技術分野の概要

社会の高齢化が進行し、身体の機能を補うために生体内に人工関節などのインプラント製品を埋入する手術が急速に増加する傾向にある(図１)。インプラント製品の多様化、新素材の開発、開発コンセプトの複合化、製品の構造、製造技術の向上などからカスタム化が可能となりつつある。人工膝関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。



日本の将来推計人口(2006 年 12 月推計)／国立保障･人口問題研究所 および
メディカルバイオニクス市場の中期予測と参入企業の徹底分析(2008 年版)／矢野経済研究所

図１　インプラント市場の予測

2. 開発ガイドライン作成の意義

本開発ガイドラインの目的は、我が国におけるこの分野の研究開発を活性化し、早期に多品目の製品を実用化することで、国民に高度な医療を提供することにある。特に、人工関節のように、10 年以上の長期臨床成績が必要なものを短期臨床試験で評価することは、事実上困難となる場合が多いため、前臨床試験による評価の充実および体系的な整理が重要となる。

整形外科インプラントを必要とする患者の急速な増加に伴い、安全性等に関する基本的な機能を十分に満足しつつ、さらに、患者個々の骨格・骨質・症状等にあわせた高生体適合性（カスタムメイド）インプラントが求められている。高生体適合性（カスタムメイド）の活用により、低

侵襲手術の実現、早期リハビリの実現、インプラントの長寿命化（耐用年数の増加）、再置換手術の減少、再手術のしやすさおよび成績向上等数々の患者に対するメリットが増加する。

3. 開発ガイドラインの検討概要

4 回の開発 WG 委員会を開催(23 年 10 月 17 日、11 月 9 日、12 月 14 日、24 年 1 月 18 日)し、カスタムメイド人工膝関節に関する開発ガイドラインを議論した。また、カスタムメイド製品の開発動向調査、文献動向調査および耐久性を中心に実証試験を実施した。

主な検討内容としては、患者個々の求める性能と骨格構造に最適化されたカスタムメイド人工膝関節に関する開発ガイドラインの取りまとめ、カスタムメイド人工関節を開発する際に有用となる考え方、技術動向、および力学試験項目などに関して検討した。

3.1　平成 23 年度における検討内容

⑴ 開発ガイドラインの適応範囲

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントとは、基本となるインプラント（例えば、既存の承認済みインプラント）を、さらに個々の患者に適合する性能および骨格構造となるように最適化されたインプラントである。このガイドラインは、カスタムメイド人工膝関節を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な機械的試験方法などに関して記述する。

⑵ 必要な技術イメージ

① 基本となるインプラントの承認・製造販売の実績を有する。
② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。
④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

⑶ 必要とする症例のイメージ

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例においては、特に、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが必要となる。

Ⅰ．先天異常
①骨・関節の先天異常
②骨・関節の発育異常
③先天性骨系統疾患
④代謝性骨疾患等
Ⅱ．外傷
①骨折（変形治癒等）
②関節内骨折

Ⅲ．疾病　－　　関節疾患

①感染症（重度骨欠損等）

②関節リウマチ（ムチランス型等）

③変形性関節症

④骨粗しょう症等

⑤その他

Ⅳ．再手術

①先行する骨切り手術後の再手術

②人工関節再置換

これらの疾患に基づくインプラント置換手術は、2015 年までには 20 万件に急増するとも言われている。これらの一定割合の症例においては、骨形態の異常により、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントが必要と考えられる。特に、長寿命化の影響で再置換手術が増加傾向にあり、高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの必要性が増加している。

(4) 力学的性能試験

図 2 に例示したように高生体適合性(カスタムメイド)インプラントは、必要最小限の変更により高い適合性を得ることを目的とする。製品形状の改善により骨格構造との適合性が向上するため、最適化による耐久性の低下はないものと考えられる。耐久性への影響が懸念される場合には、力学試験および耐久性試験などによる強度評価を行う。

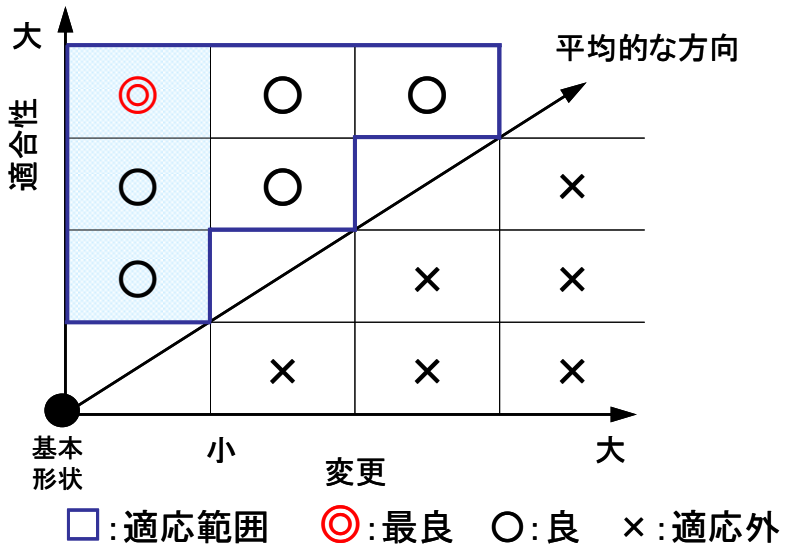


図２　高生体適合性インプラントの範囲

4. 開発ガイドラインの検討過程

4.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日：平成 23 年 10 月 17 日(月)

(2) 開催場所：オフィス東京　4 階　L 会議室

(3) 出席者

委員： 勝呂 徹、齋藤 知行、松下 隆、久森 紀之、鈴木 昌彦、中川 晃一、伊藤 泰之
石坂 春彦、佐藤 徹、上野 勝、住谷 健二、伊藤 由美、若林 尚伸

バイオメット・ジャパン株式会社：松本 政浩

経済産業省：村上一徳

医薬品医療機器総合機構：藤井 道子

国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格

産業技術総合研究所：山根 隆志、槇田 洋二

事務局：岡崎 義光、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：（PPT 資料）

①次世代医療機器評価指標・ガイドラインの整備事業
②提案した医療機器ガイドライン（平成 17 年度～平成 21 年度）
③整形インプラント製品のイメージ
④医療機器に対する国民の意識調査
⑤制定 JIS 一覧
⑥カスタムメイドインプラントの考え方
⑦人工関節のカスタム化の臨床的必要性（アンケート調査）：2010 年
⑧カスタムメイドインプラントのイメージ
⑨人工股関節：審査 WG 委員名簿　　開発 WG 委員名簿
⑩人工股関節のカスタム化項目（評価指標）
⑪平成 22 年度の開発 WG 委員会での成果
⑫大腿骨ステムのカスタム化について
⑬平成 23 年度カスタムメイドインプラント開発 WG
⑭カスタムメイド製品の開発動向（米国）

資料 2：人工膝関節のカスタム化の項目のイメージ

(5) 議事概要

初年度の開催にあたり、自己紹介後、座長として、東邦大学医学部整形外科勝呂徹先生が選出された。また、ガイドライン事業に関して今までの経緯及び今後の方針などが事務局より説明された。

・ 本年度の開発 WG 委員会に関しては、4 回開催(11 月 9 日、12 月 14 日、1 月 18 日)： 全て 16：00～18：00、 オフィス東京　4 階　L 会議室で行うこととした。
・ 人工膝関節のカスタム化の必要性に関して、勝呂先生より説明頂いた。
・ 今年度は、カスタムメイド人工膝関節に関して、実際に製品としてカスタム化可能な項目を開発 WG 委員会として検討することとした。
・ 臨床上の必要性を把握するため、臨床例、文献報告等の調査から必要性を把握することとした。
・ 実証試験（耐久性等の開発に有用な基礎データの取得など）を可能な限り実施し、ガイドラインの評価試験に反映させることとした。

4.2 第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日：平成 23 年 11 月 9 日（水）

(2) 開催場所：オフィス東京　4 階　L 会議室

(3) 出席者

委員： 勝呂 徹、龍 順之助、齋藤 知行、松下 隆、鈴木 昌彦、中川 晃一、
伊藤 泰之、石坂 春彦、佐藤 徹、上野 勝、住谷 健二、伊藤 由美、若林 尚伸
バイオメット・ジャパン株式会社：松本 政浩
経済産業省：村上 一徳
医薬品医療機器総合機構：藤井 道子
国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格
産業技術総合研究所：槇田 洋二
事務局：岡崎義光、本間一弘（独立行政法人産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：第 1 回議事録（案）
資料 2：カスタム化の項目
資料 3：文献等

(5) 議事概要

・ カスタム化項目について詳細な検討を行った。
・ 臨床例、文献報告等の調査と製造技術動向を検討し、次回まとめをすることとした。
・ 次回以降の開催日を確認し、第４回を１月１８日に開催することとした。

4.3 第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開 催 日：平成 23 年 12 月 14 日（水）

(2) 開催場所: オフィス東京　4階　L会議室

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、龍 順之助、齋藤 知行、松下 隆、久森 紀之、鈴木 昌彦、
中川 晃一、伊藤 泰之、石坂 春彦、上野 勝、住谷 健二、伊藤 由美、若林 尚伸
バイオメット・ジャパン株式会社：松本政浩
経済産業省：村上 一徳
医薬品医療機器総合機構：藤井 道子
国立医薬品食品衛生研究所：迫田秀行、石川格
産業技術総合研究所：槇田洋二
事務局：岡崎義光（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1：第2回議事録（案）
資料2：カスタム化文献の要約

(5) 議事概要

- 人工膝関節の適応症例、文献概要報告、カスタム化項目について詳細な検討を行った。
- 実証試験の内容に関して、治具（大腿骨コンポーネント、脛骨トレイ等）の作成、表面分析（難削材の表面加工）方法の検討、強度特性データの取得、油圧源作動油、装置検定費用等の使用に関して了承を得た。
- 学会等参加：第38回日本股関節学会、第38回日本臨床バイオメカニクス学会、第33回日本バイオマテリアル学会、第42回日本人工関節学会参加の了承を得た。
- 次回の最終委員会でのガイドライン策定に向けた検討を行うこととした。

4.4 第4回開発WG委員会

(1) 開　催　日：平成24年1月18日（水）

(2) 開催場所: オフィス東京　4階　L会議室

(3) 出席者

委員：勝呂 徹、龍 順之助、齋藤 知行、鈴木 昌彦、中川 晃一
伊藤 泰之、石坂 春彦、上野 勝、伊藤 由美、若林 尚伸
バイオメット・ジャパン株式会社：松本政浩
経済産業省：村上 一徳
医薬品医療機器総合機構：藤井 道子
国立医薬品食品衛生研究所：迫田 秀行、石川 格
産業技術総合研究所：槇田 洋二

事務局：岡崎 義光（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：第 3 回議事録（案）

資料 2：人工膝関節開発ガイドライン案

資料 3：PPT 資料

(5) 議事概要

- カスタムメイド人工膝関節開発ガイドライン案として同意を得た。
- 次年度に向けた検討
- 脊椎インプラントのカスタム化及びその他の関節（肘関節、足関節等）の検討を今後継続してお願いすることを委員会の総意として決定した。
- 成果報告会への対応
- 今回の委員会で本年度の委員会は終了とし、報告書の作成、また経済産業省と厚生労働省の合同検討会への報告は、座長および事務局に一任することとなった。

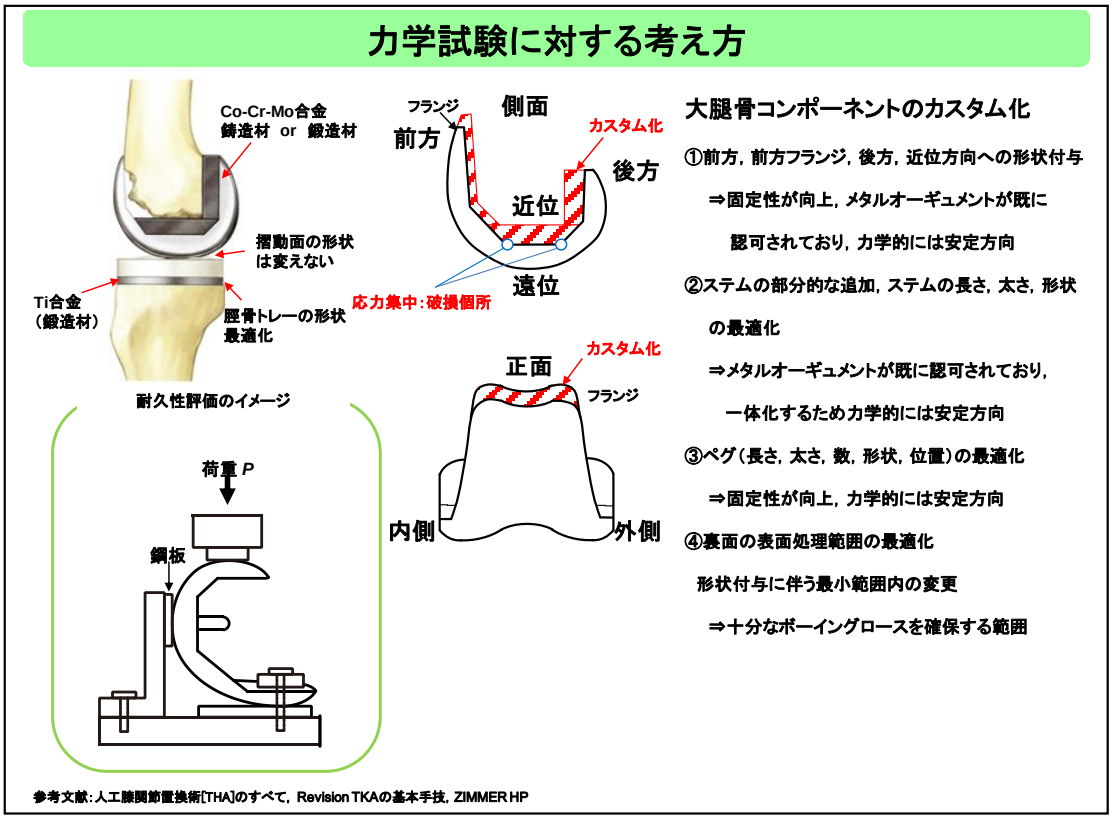
5.開発ガイドラインの検討結果

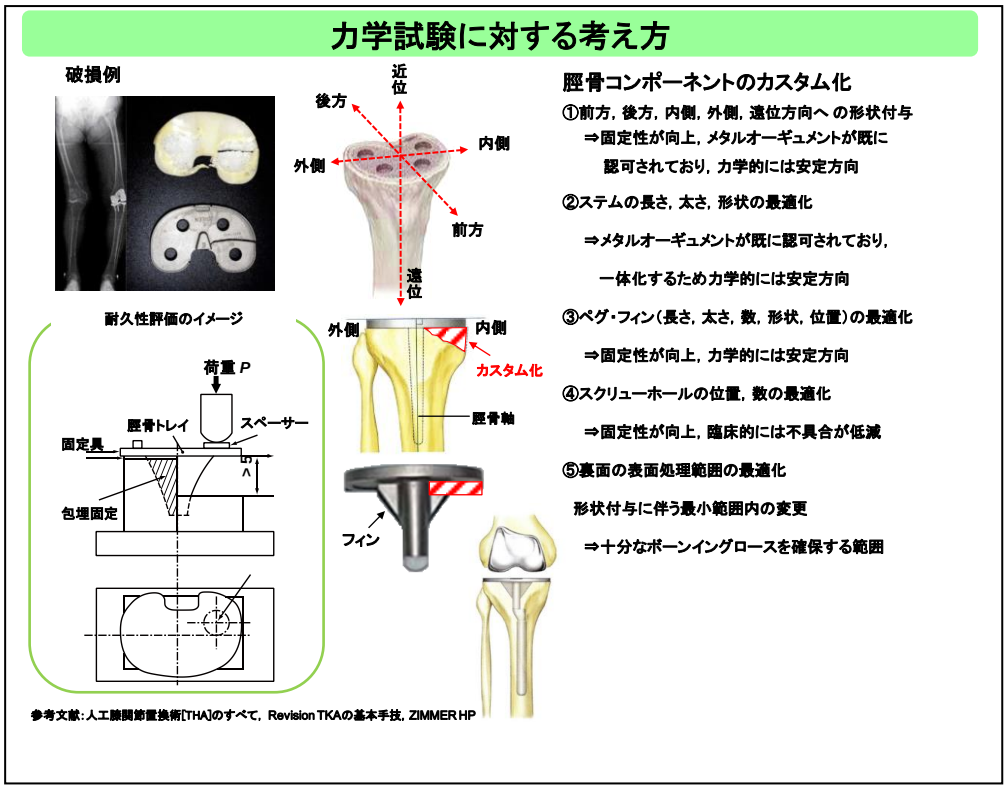
高生体適合性(カスタムメイド)インプラントを開発する際の基本的な考え方を、以下のとおりとりまとめた。

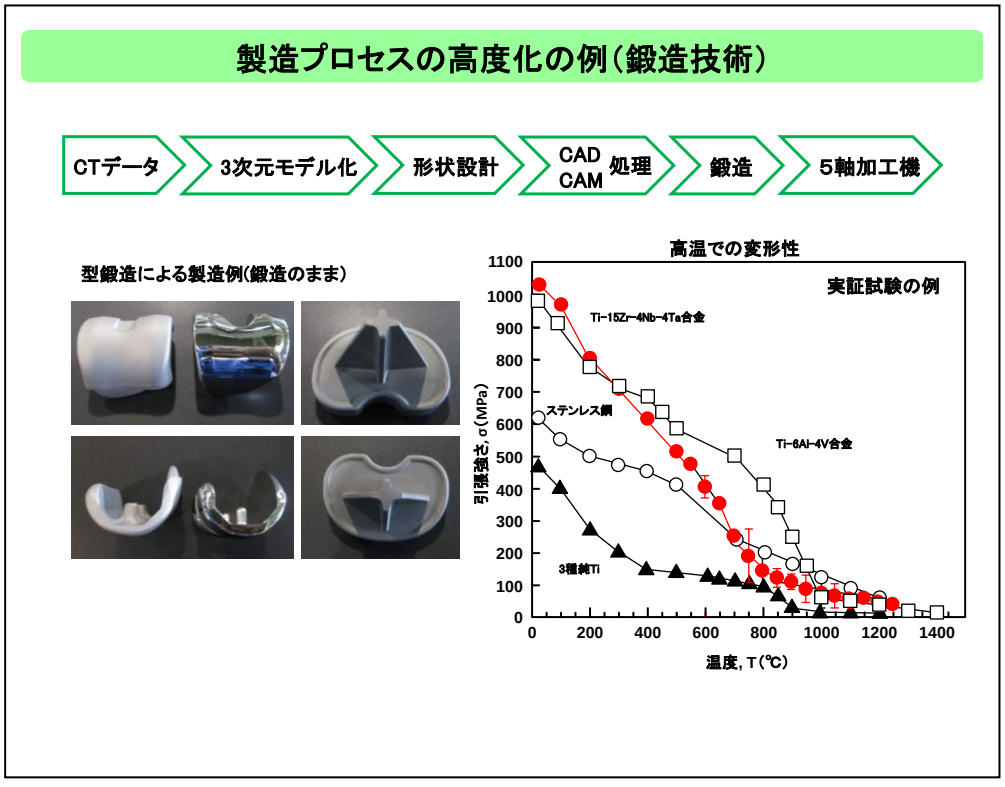
5.1 高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発に関するまとめ

4回の開発WG委員会を開催し､カスタムメイド人工膝関節の開発ガイドライン案をまとめた。また、カスタムメイド人工膝関節の力学的適合性を評価するための基礎的な試験方法をまとめるため、可能な限り実証試験を実施した。

カスタムメイド人工膝関節を開発するためのガイドラインに関して、適応範囲、引用規格、用語および定義、製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、機械的試験、付属書A：人工膝関節の適応症例および人工膝関節の種類、付属書B：カスタムメイドの考え方、付属書C：カスタムメイド人工関節を必要とする症例、付属書D：人工膝関節のカスタム化のイメージ、付属書E：人工膝関節摺動部の耐久性および摺動特性、付属書F：製造プロセスの高度化の例、付属書G：カスタム化に関する力学的安全性の考え方、付属書H：金属材料素材と素材の疲労特性の関係、付属書　I　：酸化被膜の解析方法、付属書J：カスタムメイド製品の価格に対する考え方などを検討した。







5.2 今後について

高生体適合性(カスタムメイド)インプラントの開発ガイドラインは、各委員より必要性が高いテーマであるとの意見が多く出され、継続審議をお願いすることとした。今後、脊椎インプラント及びその他の関節のカスタム化に関して詳細な検討を行うことが、本開発 WG 委員会からの要望として決議された。

高生体適合性（カスタムメイド）人工膝関節の開発ガイドライン 2011（案）

1. 序　文

人工膝関節を必要とする患者の急速な増加に伴い、骨格および骨形状には個体差があるため、患者個々の骨格構造および症状等に可能な限り適合化したカスタムメイド製品の開発が求められている。カスタムメイド製品の活用により、可能な限り骨を温存した治療の実現、固定力および適合性の向上、耐用年数の向上、低侵襲手術の実現、早期リハビリの実現など数々の患者に対するメリットが増加する。

人工膝関節の適応症例および代表的な人工膝関節の種類を附属書 A に示す。

2. 適応範囲

このガイドラインは、カスタムメイド人工膝関節を開発する際に有用となる開発指針を示すことを目的として、開発可能なカスタムメイド製品の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、力学的安全性を検証するために有効な力学的試験方法などに関して記述する。

3. 引用規格

これらの引用規格は、その最新版を適応する。関連規格として示した類似規格を用いてもよい。

(1)平成 21 年 3 月 6 日　薬食機発第 0306004 号 「人工膝関節の審査ガイドラインについて」
(2) JIS T 0309 金属系生体材料の疲労試験方法
(3) JIS T 7401-1　外科インプラント用チタン材料-第 1 部:チタン
(4) JIS T 7401-2　外科インプラント用チタン材料-第 2 部:Ti-6Al-4V 合金展伸材
(5) JIS T 7401-3　外科インプラント用チタン材料-第 3 部:Ti-6Al-2Nb-1Ta 合金展伸材
(6) JIS T 7401-4　外科インプラント用チタン材料-第 4 部:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金展伸材
(7) JIS T 7401-6　外科インプラント用チタン材料-第 6 部:Ti-15Mo-5Zr-3Al 合金展伸材
(8) JIS T 7402-1　外科インプラント用コバルト基合金-第 1 部:コバルト-クロム-モリブデン鋳造合金
(9) JIS T 7403-2　外科インプラント用コバルト基合金-第 2 部:コバルト-クロム-モリブデン合金展伸材
(10) JIS T 0302　金属系生体材料のアノード分極試験による耐食性の評価方法
(11) JIS T 0304　金属系生体材料の溶出試験方法
(12) JIS T 0306　金属系生体材料の不動態皮膜のX線光電子分光法(XPS)による状態分析
(13) ISO 16428　Implants for surgery - Test solutions and environmental conditions for static and dynamic corrosion tests on implantable materials and medical devices
(14) ISO 16429　Implants for surgery - Measurements of open-circuit potential to assess corrosion behavior of metallic implantable materials and medical devices over extended time periods

4. 用語および定義

本開発ガイドラインで用いる主な用語および定義は、人工膝関節の審査ガイドラインなどに基づく。また、次のように定義する。

4.1 カスタムメイド人工膝関節（custom-made artificial knee joint prostheses）

臨床的にカスタム化が必要な場合に医師との連携により、基本性能を維持しつつ既製品を基礎として、患者個々の骨形状に応じて不適合な部分が存在する場合に必要最小限の改善（ミニマリーモディファイド）を加え、生体適合性、固定性などを向上させた人工膝関節（附属書 B 参照）。

特に、附属書 C に示す症例において効果的となる。類義語として、テーラーメイド（tailor-made）およびオーダーメイド（order-made）がある。

5.カスタムメイド人工膝関節の種類

表 1 に開発可能なカスタムメイド製品の例を示す。また、附属書 D にカスタム化のイメージを図示する。表 1 は、患者個々の骨形状に最適化するための 3 次元方向のカスタム化を示しており、摺動部の組合せに関しては、基本製品と同一の組合せを基本とする。附属書 E に基本製品の摺動部の摩耗特性を示す。また、Fixed CR 型と PS 型でセメントレスタイプ（直接固定型）とセメントタイプ(間接固定型）に適応する。

なお、モバイル(Mobile)型人工膝関節は、本ガイドラインには含まれない。

表 1 カスタム化の項目

カスタム化の項目
1. 大腿骨コンポーネント 大腿骨コンポーネントの形状付与（骨欠損等に対する付加構造で、骨形状との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない） 骨との接触面形状付与 ① 骨形状との接触面形状（前方、前方フランジ、後方、近位形状）の最適化 ② ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 ③ ペグ（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化 ④ セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化
2. 脛骨コンポーネント 骨との接触面形状付与 ① 骨形状との接触面形状（前方、後方、内側、外側、遠位）の最適化 ② ステム（長さ、太さ、形状）の最適化 ③ ペグ・フィン（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化 ④ スクリューホール(位置、数)の最適化 ⑤ セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化 ⑥ ポリエチレンインサートの最適化
3. 膝蓋骨コンポーネント 骨との接触面形状（厚さ、ペグ数、ペグ位置）の最適化 ただし、摺動面の形状に変更は加えない。
4. 金属補填部品 骨欠損部位を金属素材にて補填する形状付与 ① 骨との接触面形状の最適化 ② セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化

6. 製造可能な条件

製造可能な条件としては、以下を満足する必要がある。

① 基本となるインプラント製品の承認・製造販売を有する。
② 医師との密接な連携により、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、カスタムメイド製品を製造できる技術を有する。
③ カスタムメイド製品の力学的安全性（機械的性質）の検証（確認）および品質を検査できる技術を有する。
④ 必要とする期間内にカスタムメイド製品を製造できる技術を有する。

7. 製品化のプロセス

7.1 製造プロセス

製造は、医師との密接な連携により行い、その手順は次による。

① X 線写真もしくは CT などにより、製造に必要となる骨格構造などの画像情報を入手する。
② 骨格との適合性、併用する手術器械および手術のしやすさなどを考慮して、患者に最適なインプラントの製品デザイン案および製造方案などを作成する。
③ 製品デザイン、製造方案および力学的安全性の検証方法などに関して医師の了承を得る。
④ 最適なインプラントを設計および製造する。
⑤ 製造された製品と設計デザインの整合性（一致性）および力学的安全性を確認するとともに確認データを保管する。
⑥ 手術前に医師の確認を行った後、臨床使用する。

カスタムメイドの基本製品開発に有用となる力学的安全性の考え方、材料の基礎的考え方、製造プロセスに関する考え方および金属材料の生体適合性の支配因子などに関して、附属書 F、附属書 G、附属書 H および附属書 I などに記述する。カスタム化に有用となる製造技術を附属書 F に参考として示す。

7.2 製品の製造

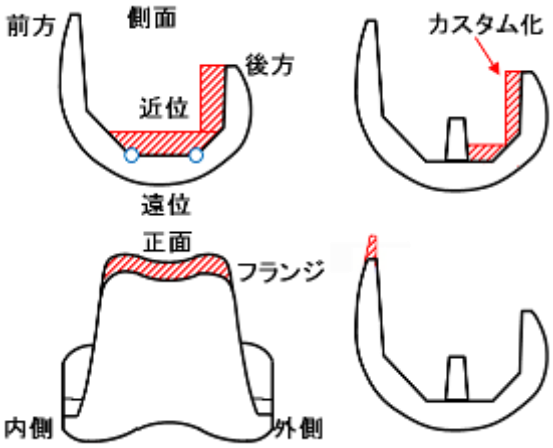
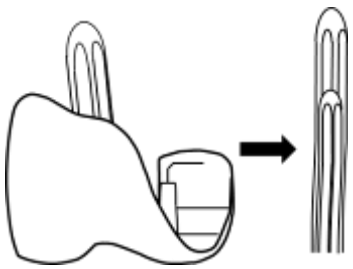
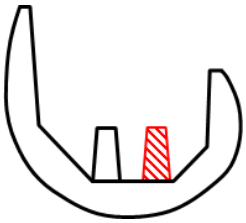
製品の製造に関しては、既製品と同等または自社で確立・承認された製造技術に基づく。

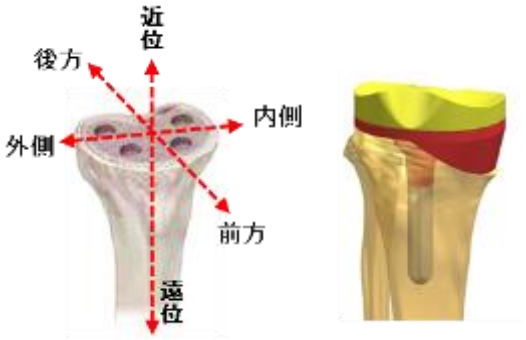
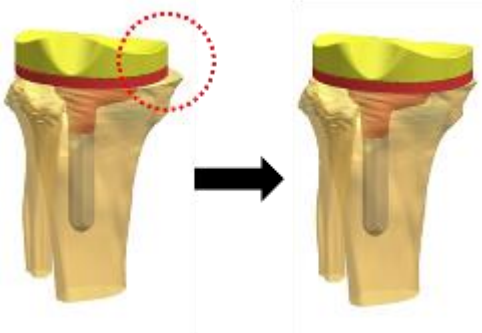
8. 力学的安全性試験

カスタムメイド製品は、骨格構造との適合性が向上するため、一般的には耐久性の低下は少ないと考えられる。基本製品のワーストケースでの力学特性以上となる場合には、機械的試験は省略できる。力学的安全性が複数の項目で関わる場合でも製品化が可能で、その考え方に関しては、表 2 を参考とする。Fixed CR 型と PS 型でセメントレスタイプ（直接固定型）とセメントタイプ（間接固定型）に適応する。

なお、モバイル(Mobile)型人工膝関節は、本ガイドラインには含まれない。

表 2　カスタム化の項目および力学的安全性に対する考え方

カスタム化の項目	力学的安全性に関する考え方
1.大腿骨コンポーネント 大腿骨コンポーネントの形状付与（骨欠損等に対する付加構造で、骨形状との最適化を得るための部分的な形状付与を目的とし、関節摺動面の形状変更は含まない。）	
骨との接触面形状付与	
①骨形状との接触面形状（前方、前方フランジ、後方、近位形状）の最適化  	固定性が向上し、メタルオーギュメントが既に認可されており、力学的には安定な方向となる。
②ステム(長さ、太さ、形状)の最適化 	メタルオーギュメントが既に認可されており、 一体化するため力学的には安定な方向となる。
③ペグ（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化 	固定性が向上し、力学的には安定な方向となる。
⑤　メントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化	十分なボーンイングロースを確保でき、力学的には安定な方向となる。

2.脛骨コンポーネント 骨との接触面形状付与	
①骨形状との接触面形状（前方、後方、内側、外側、遠位）の最適化 	固定性が向上し、メタルオーギュメントが既に認可されており、力学的には安定な方向となる。
②ステム（長さ、太さ、形状）の最適化 	メタルオーギュメントが既に認可されており、一体化するため力学的には安定な方向となる。
③ペグ・フィン（長さ、太さ、数、形状、位置）の最適化 	固定性が向上し、力学的には安定な方向となる。
④スクリューホール(位置、数)の最適化	固定性が向上し、臨床的には不具合が低減する。
⑥　メントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化	十分なボーンイングロースを確保でき、力学的には安定な方向となる。
⑥ポリエチレンインサートの最適化 	ポリエチレンの形状付与（脛骨コンポーネントの形状及び結合方法に合わせ最適化）

3.膝蓋骨コンポーネント 骨との接触面形状（厚さ、ペグ数、ペグ位置）の最適化。	摺動面の形状を変えないため、力学的な問題は生じない。
4.金属補填部品 ①骨との接触面形状の最適化 ②セメントレスタイプ（直接固定型）における裏面の表面処理範囲の最適化	十分なボーンイングロースを確保でき、力学的には安定な方向となる。

注：Hinge 型人工膝関節の大腿骨コンポーネント、脛骨コンポーネント及び膝蓋骨コンポーネントのカスタム化は、前項を参考とする。

附属書 A
人工膝関節の適応症例および人工膝関節の種類

A.1 人工膝関節の適応症例

人工膝関節の適応症例としては、変形性膝関節症(OA)と慢性関節リウマチ(RA)が主である。変形性膝関節症では、関節面がすり減り、大腿骨と脛骨が直接ぶつかり変形するために痛みを生じる病気で、症状としては、疼痛、変形、可動域制限が生じる。慢性関節リウマチは、関節包内の組織が炎症を起こし、関節面の骨が破壊され、痛みや機能障害が起こる病気で、症状としては疼痛、腫脹、滑膜肥厚、関節液の貯留、骨萎縮、変形、可動域制限などが生じる。

A.2 人工膝関節の種類

膝関節の構造を**図 A.1**に示す。人工膝関節では、**図 A.1**に示した後十字靭帯(PCL)の存続が重要となる。後十字靭帯(PCL)を温存する CR(Cruciate-retaining component)タイプと後十字靭を切除する PS(Posterior-stabilized component)タイプが主なタイプである。CR タイプと PS タイプを**図 A.2** に比較して示す。また、その他には、使用量は少ないがヒンジタイプ(**図 A.3** 参照)とモバイルタイプ(**図 A.4** 参照)がある。さらに、**図 A.5** に示すようなメタルオーギュメントなどがある。

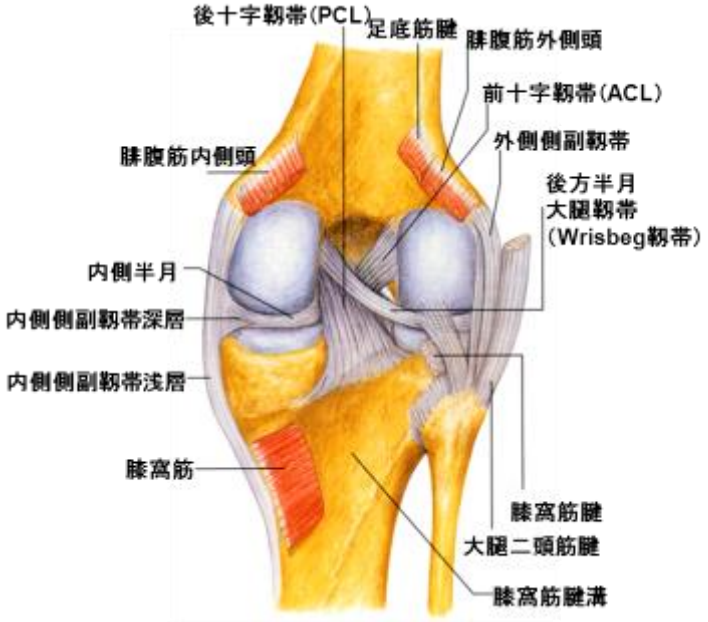


図 A.1 膝関節の構造例

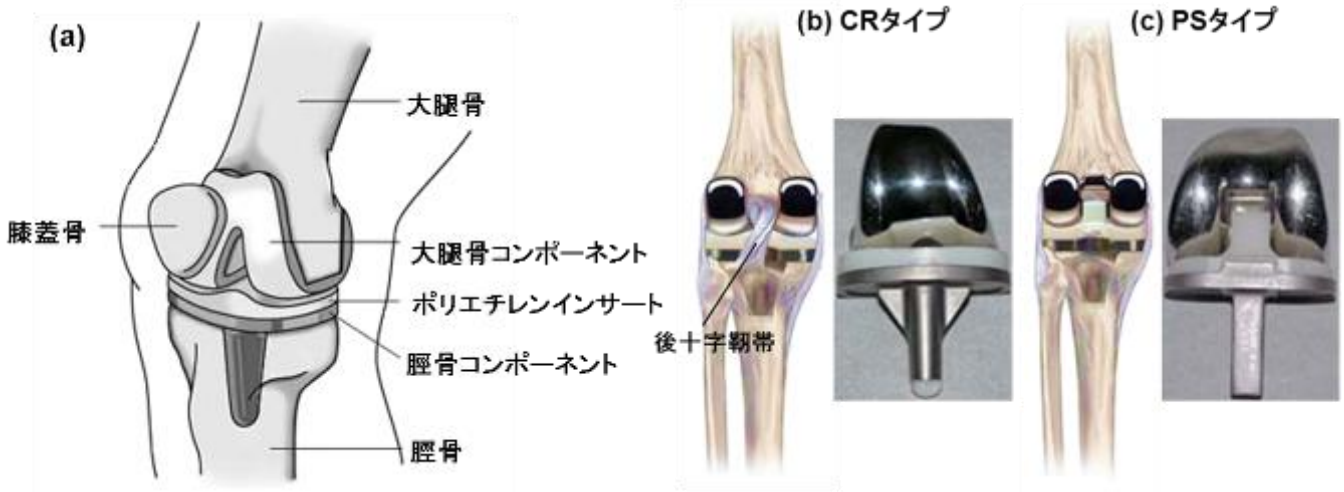


図 A.2 人工膝関節 CR タイプと PS タイプの比較



図 A.3　人工膝関節ヒンジタイプ



図 A.4　人工膝関節モバイルタイプ

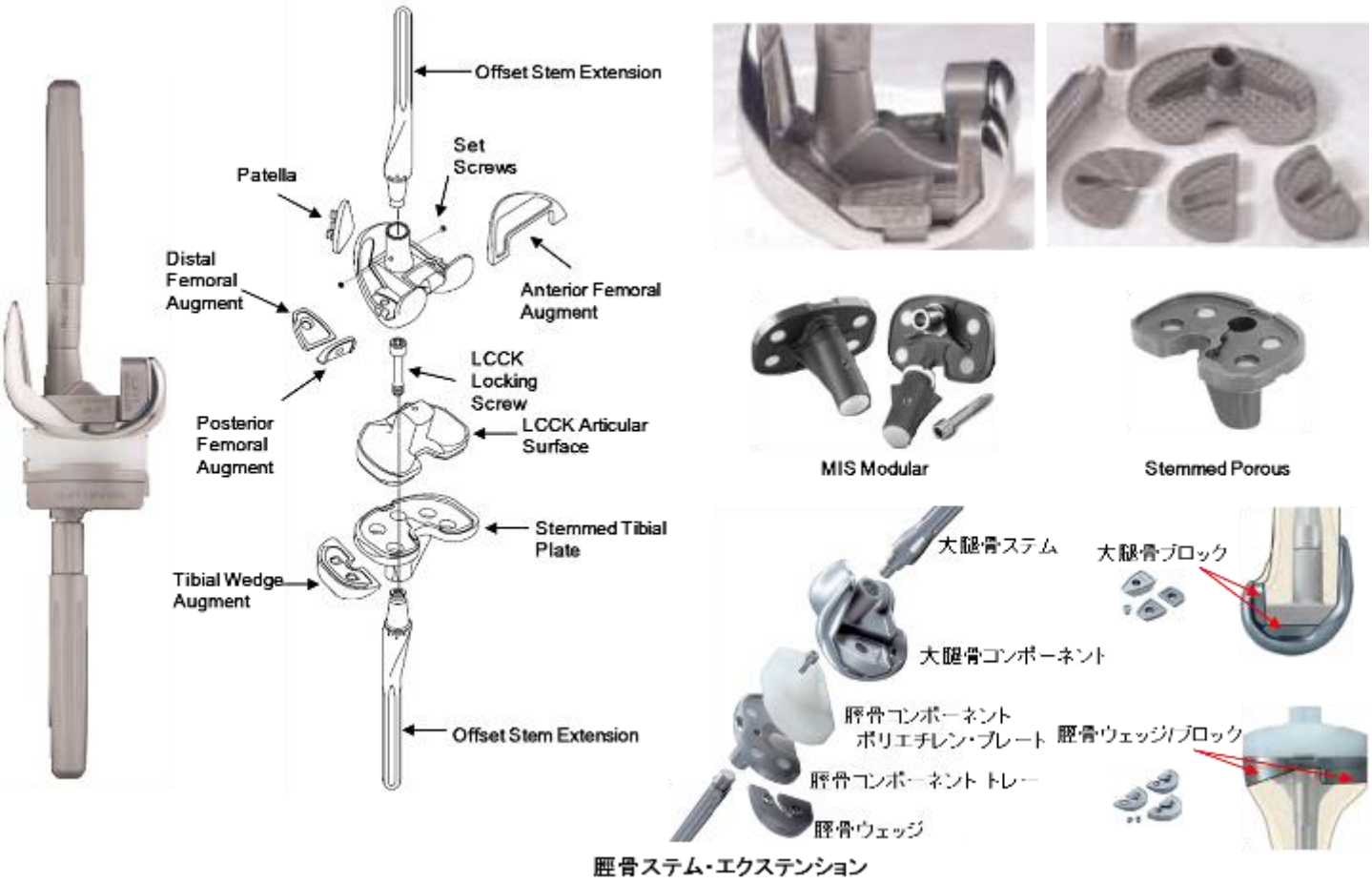


図 A.5　メタルオーギュメント

附属書 B
カスタムメイドの考え方

B.1 カスタムメイドの範囲

基本性能を維持しつつ、患者個々の骨格構造および症例などに応じて、不適合な部分が存在する場合に最小限の改善を加える場合の製品開発の考え方を**図 B.1** に示す。カスタムメイドには、患者個々に完全に適合させたフルカスタムメイドとミニマリーカスタムメイドがあるが、患者個々の状態に応じて不適合な部分が存在する場合に最小限の改善(ミニマリーモディファイド)を加えることで、最良の適合性および固定性を示す製品(ミニマリーカスタムメイド)を中心とする。また、**図 B.1** に示した平均的な方向は、次形状の製品の基本性能をイメージしており、変更の範囲としては、20%程度が目安の一つと考えられる。特に、人工膝関節においては、今後、特にフルカスタム化が求められる。

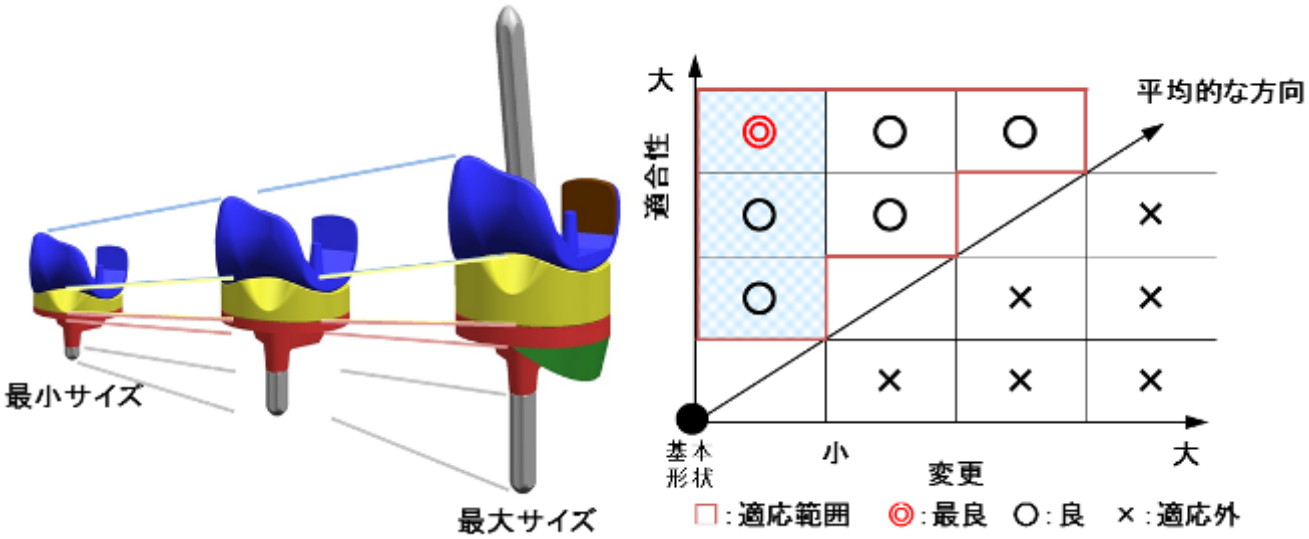


図 B.1 カスタムメイドの考え方

附属書 C
カスタムメイド人工膝関節を必要とする症例

C.1 必要とする症例

下記に示す要因などにより、骨形態および骨質が正常と異なる症例において、カスタムメイド人工膝関節が必要となる。

Ⅰ. 先天異常
- ①骨・関節の先天異常
- ②骨・関節の発育異常
- ③先天性骨系統疾患
- ④代謝性骨疾患等

Ⅱ. 外傷
- ①骨折（変形治癒等）
- ②関節内骨折

Ⅲ. 疾病

骨・関節疾患
- ①感染症（重度骨欠損等）
- ②関節リウマチ（ムチランス型等）
- ③変形性関節症
- ④骨粗しょう症
- ⑤骨腫瘍
- ⑥その他

Ⅳ. 再手術
- ①先行する骨切り手術後の再手術
- ②人工関節再置換

C.2 人工膝関節のカスタム化の臨床的必要性

人工膝関節のカスタム化の臨床的必要性を把握するために行ったアンケート調査結果を**図 C.1** に示す。大腿骨コンポーネントおよび脛骨トレイのカスタム化の要望が強いことがわかる。

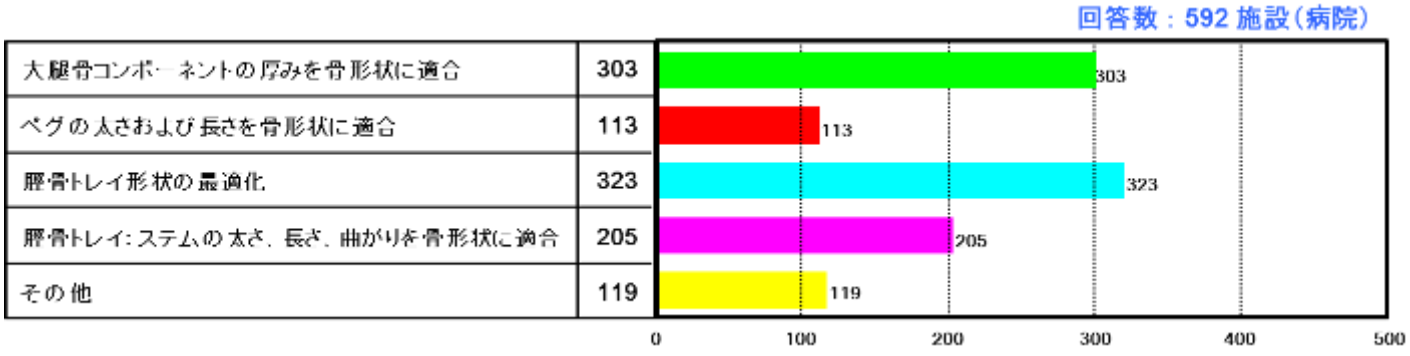


図 C.1　人工膝関節のカスタム化の臨床的必要性(アンケート調査)

附属書 D
人工膝関節のカスタム化のイメージ

D.1　大腿骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

図 D.1 に大腿骨コンポーネントのカスタム化のイメージを示す。

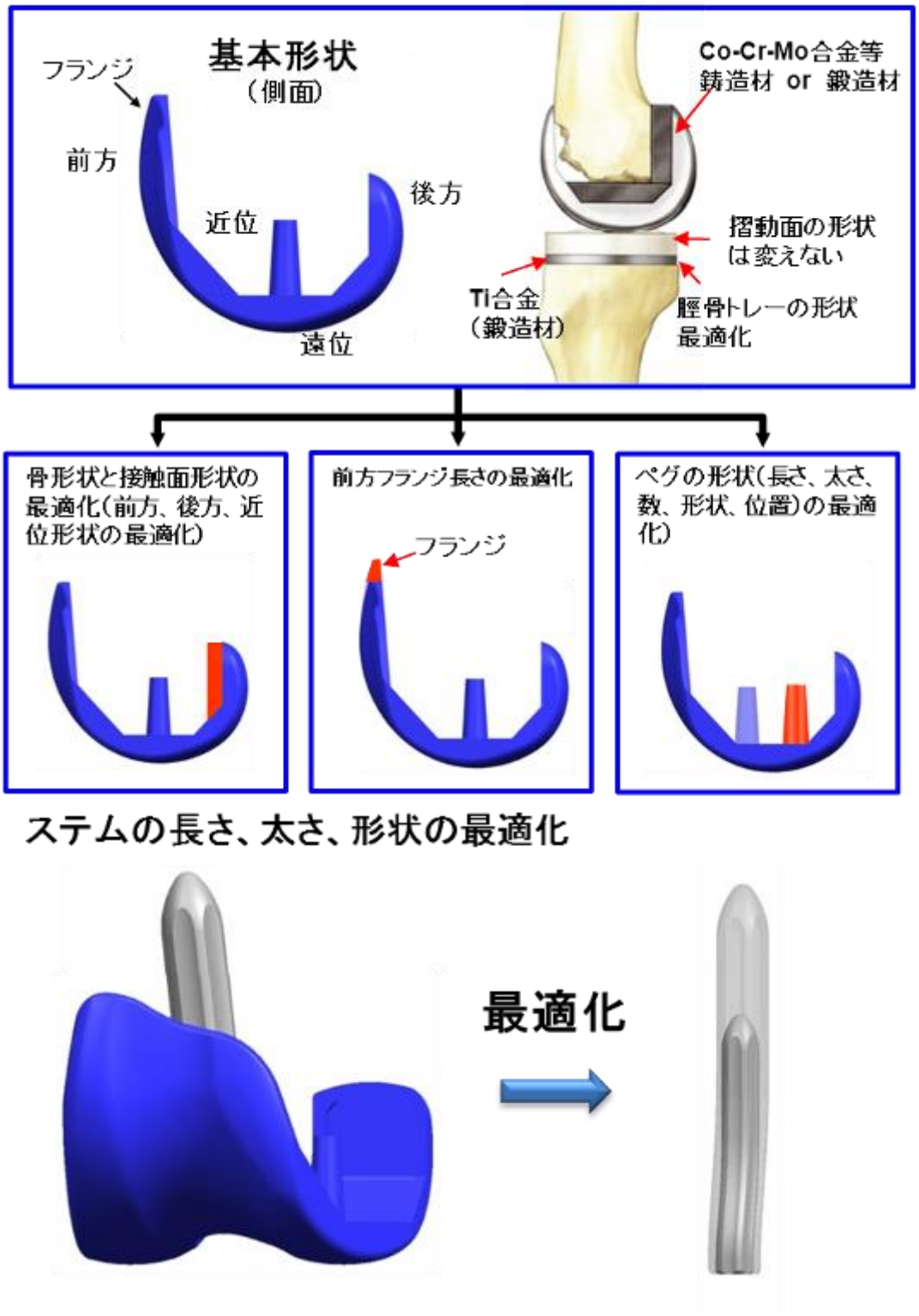


図 D.1　大腿骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

D.2　脛骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

図 D.2 に脛骨コンポーネントのカスタム化のイメージを示す。

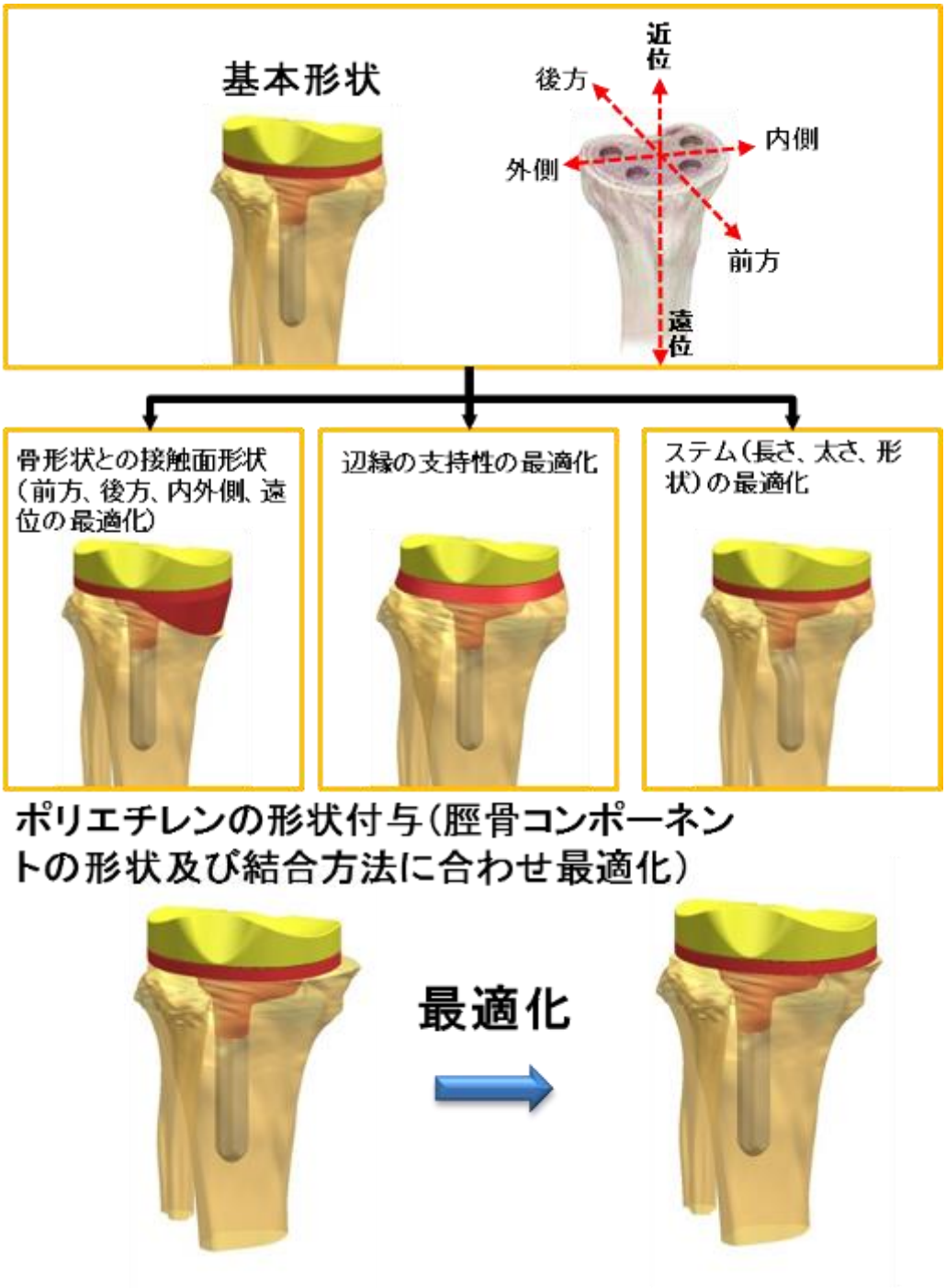


図 D.2　脛骨コンポーネントのカスタム化のイメージ

附属書 E
人工膝関節摺動部の耐久性および摺動特性

E.1　摺動部の耐久性試験

大腿骨コンポーネント、ポリエチレンインサートおよび脛骨コンポーネントで構成された人工膝関節摺動部の耐久性は、ISO 14243-1[(1)]及び ISO 14243-3[(2)] に準じ、摩耗を含んだ摺動部全体として評価できる[(3)]。ISO 14243-1 及び ISO 14243-3 において、耐久性試験条件としての荷重変化、屈曲・伸長、回転、筋肉の拘束力(AP 力)等のパラメータが、**図 E.1**(a)に示す荷重制御及び**図 E.1** (b)に示す変位制御の 2 つの制御モードで試験するための波形条件等がそれぞれ規定されている。**図 E.1**(a)および(b)に示した 2 つの試験条件をそれぞれ満足し、人工膝関節摺動部の摩耗特性を評価するための試験治具を**図 E.1**(c)に示す。摩耗なしで荷重のみが負荷されるコントロールと、屈曲・伸長及び回転運動をする試験試料を上下にセットした。試験試料とコントロールは、25%血清(子牛)水溶液で満たされており、溶液は、37℃になるように溶液層下部に取り付けたヒータにより制御され、循環している。

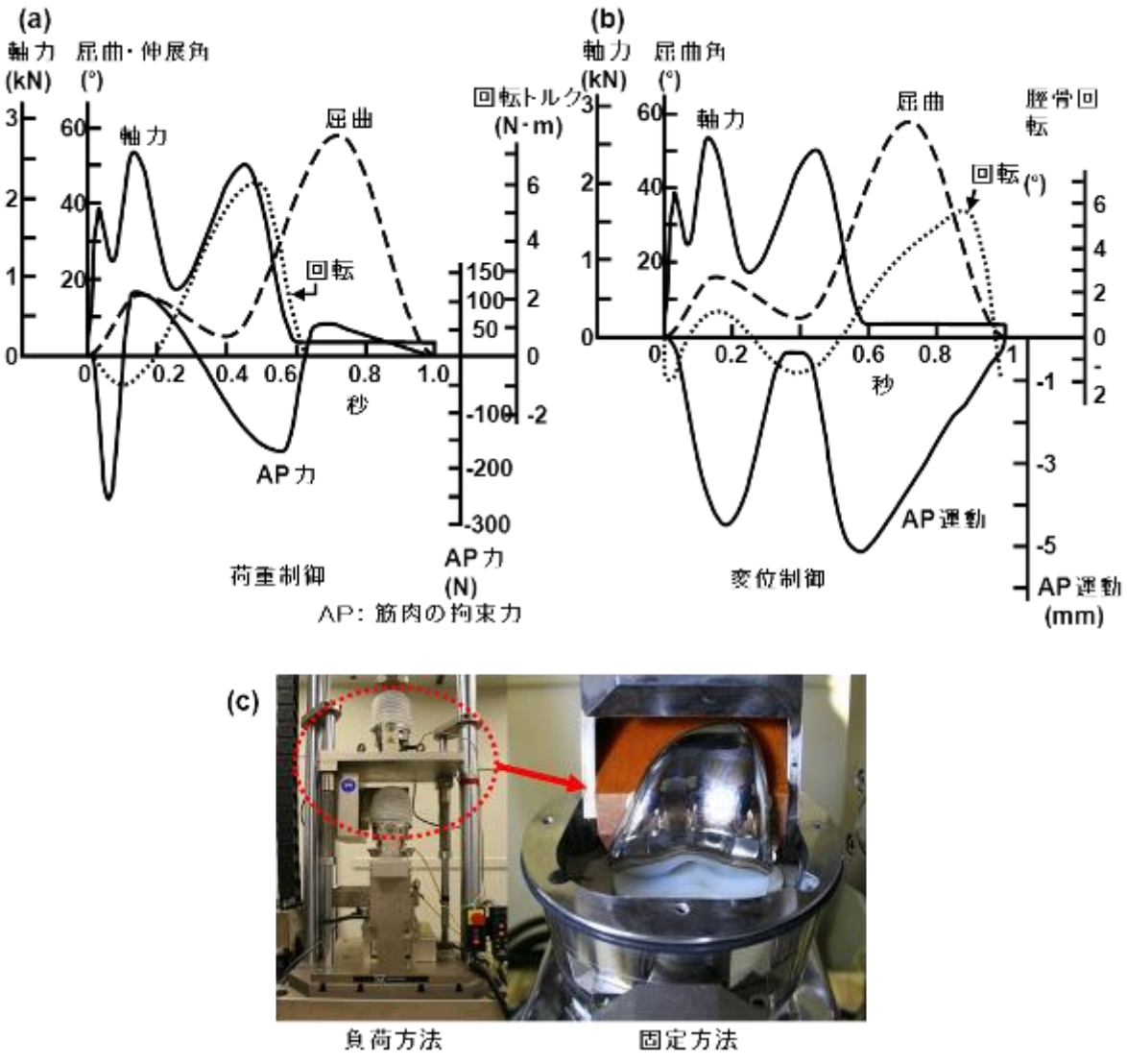


図 E.1　関節の動きをシミュレートする負荷波形(a)、(b)
および人工膝関節シミュレーター装置(c)

E.2　摺動部の摺動特性の測定例

試験試料には、４種類の Co-Cr-Mo 合金製大腿骨コンポーネントと超高分子量ポリエチレン(UHMWPE)ライナーの組合せを用いた。さらに、オキサイドジルコニウム製を用いた。1 Hz の周波数で、1×10^6 サイクルごとに試験を停止して、試験試料とコントロールを洗浄し、摩耗量を計測した。その後、再び試験機に取り付け、新しい血清水溶液に交換して、5×10^6 サイクルまで試験を行った。摩耗量の計測に際しては中性洗剤中で 10 分間超音波洗浄を行った。その後、超純水で十分濯いだ後、超純水とエタノール中で 10 分間超音波洗浄を行い、その後、真空乾燥チャンバー内で十分に乾燥し、精密天秤（0.01 mg の精度）にて重量を測定した。

全ての摺動部の耐久性試験において、大腿骨コンポーネント、脛骨コンポーネントには破損等はみられず、ポリエチレンインサートのみに摩耗による劣化がみられた。製品 A と製品 B を用いて、荷重制御モードと変位制御モードでの摩耗による重量変化の比較を**図 E.2** (a)に示す。製品形状により、荷重制御と変位制御モードでの摩耗量が同程度である場合(A)と差がある場合(B)がみられた。いずれの製品においても摩耗による重量変化は、**図 E.2** (b)に示したようにいずれも摩耗回数の増加とともに直線的に増加し、100 万サイクル当たりの摩耗量は、超高分子量ポリエチレンライナーの形状に応じて 5-15 mg であった。また、オキサイドジルコニウム製の方が Co-Cr-Mo 合金製に比べ摩耗量が少なくなる傾向を示した。

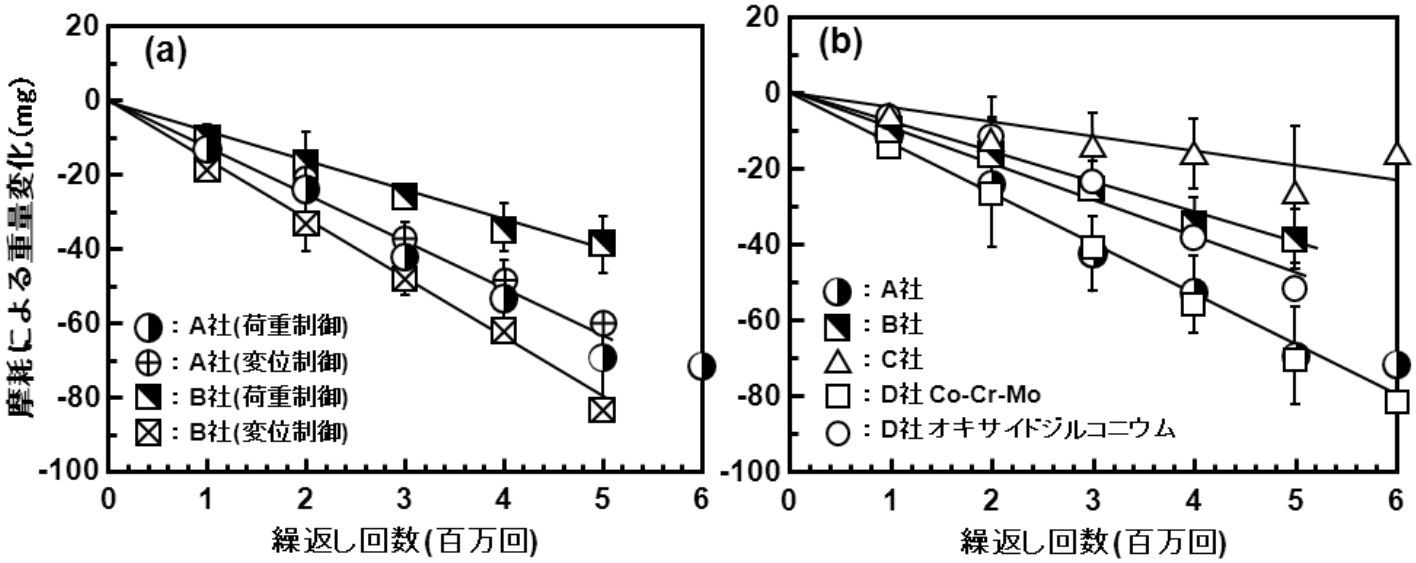


図 E.2　摩耗による重量変化の測定例

【参考文献】

（1）　ISO 14243-1 Implants for surgery - Wear of total knee-joint prostheses - Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with load control and corresponding environmental conditions for test

（2）　ISO 14243-3 Implants for surgery - Wear of total knee-joint prostheses - Part 3: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with displacement control and corresponding environmental conditions for test

附属書 F
製造プロセスの高度化の例

F.1　型鍛造による高品質化の例

図 F.1に示したような型鍛造成型技術を用いて、組織制御、高温変形および成形を同時に行うことで、製品の耐久性が鋳造品或いは鍛造材の加工品に比べて向上し、品質と力学的安全性が向上する。この優れた力学特性は、**図 F.2**に示したチタン(Ti)材料の優れた高温変形能により得られる。ステンレス鋼に比べて、高温領域では高温強度が低くなるため Ti 材料の方が高温変形性に優れる。この Ti 合金の溶製プロセスの例を**図 F.3(a)**に示す[(1)]。チタンインゴット(鋳塊)は、合金組成となるように配合された電極を作製し、例えば、2 度の真空アーク溶解或いは浮遊溶解、電子ビーム溶解などによりインゴットを作製する。インゴットは、1200℃近傍の高温で数時間以上保持する均質化処理を行った後、この温度で鍛造を開始(分塊鍛造)し、鋳造組織を破壊する。また、β 鍛造の温度を 1000～1100℃に下げて鍛造することで β 相を微細化する。Ti 合金では、**図 F.4** および**図 F.5** に示すように金属組織が熱処理温度により連続的に変化する。**図 F.4** は、高温での金属組織変化を示す。温度が上昇するにつれて fcc 構造を有する α 相が減少し、bcc 構造を有する β 相が増加し、型鍛造中に α 相と β 相の体積率を変化させることで製品の耐久性が変化する。100 vol%β 相となる温度が β トランザス(T_β)と定義され、最終的には α 相と β 相の 2 相組織を有する T_β－(30～60)℃の温度域での α-β 鍛造を行い、α 相と β 相の組織を調整することで、強度・延性、疲労特性に優れた α-β 型 Ti 合金となる[(1)]。この際の β 相の体積率は、10～50 vol%で最適な組織となる。現状の真空アーク溶解では、Nb:9%以下、Ta:5%以下で安定的に溶解でき、高生体適合性 Ti 合金、例えば、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の製造プロセスは、Ti-6Al-4V 合金と同等となる。また、**図 F.3(b)**に示した丸棒圧延プロセスなどを用いることで短時間・低コストで Ti 合金丸棒を製造でき、この丸棒材を用い型鍛造成型することで材料の歩留りが向上する。これらの優れた高温変形能は、**図 F.2** に示した Ti 合金の高温強度変化から理解できる。Ti 合金では高温になるにつれて引張強度が急激に低下し、この急激な強度低下を利用することで優れた高温変形能が得られる。この高温変形能は、**図 F.6(a)**に示した T_β を基準にした Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金の比較から明らかなように同一の変化を示す。また、この β トランザスを基準にすると**図 F.6(b)**に示した α 相の体積率は、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金で等しくなる。これらのことから Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金は、同一の製造プロセスと判断できる。**図 F.2(b)**に示した高温での絞りが 60%以上となる温度では、鍛造による割れを防止でき安心して α-β 鍛造できる。チタン合金の加工性を**図 F.7** に示す。α 相と β 相の 2 相組織にすることで加工性が著しく向上する[(2)]。

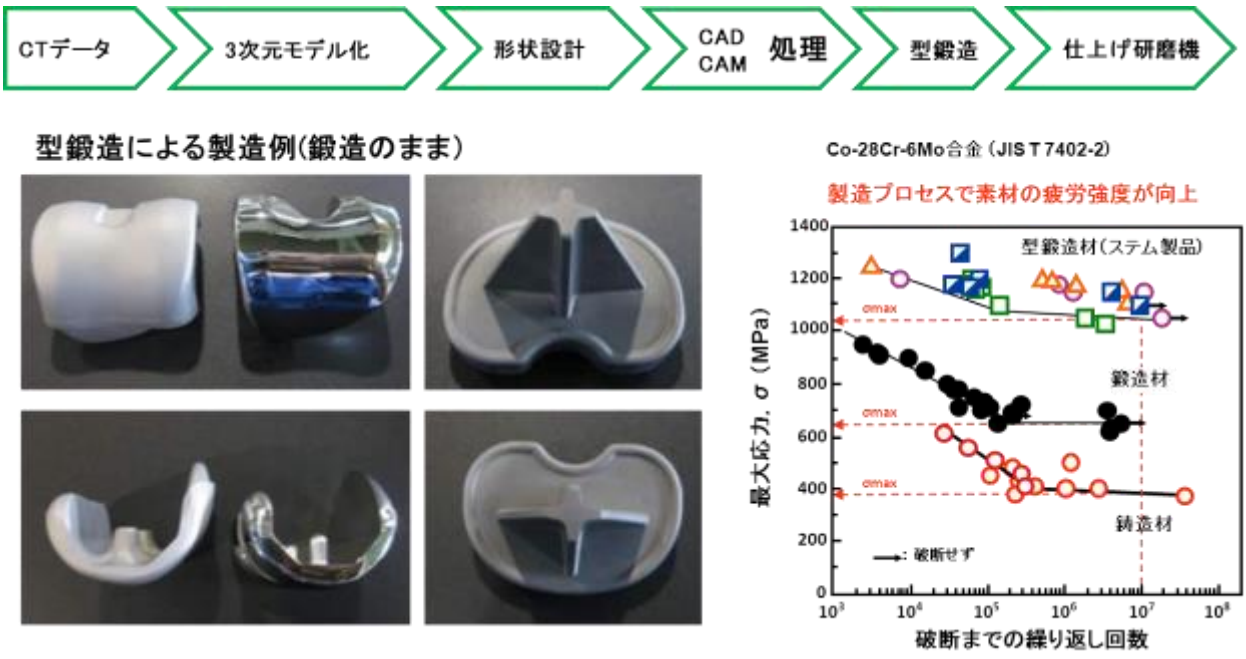


図 F.1　型鍛造による高品質化の例

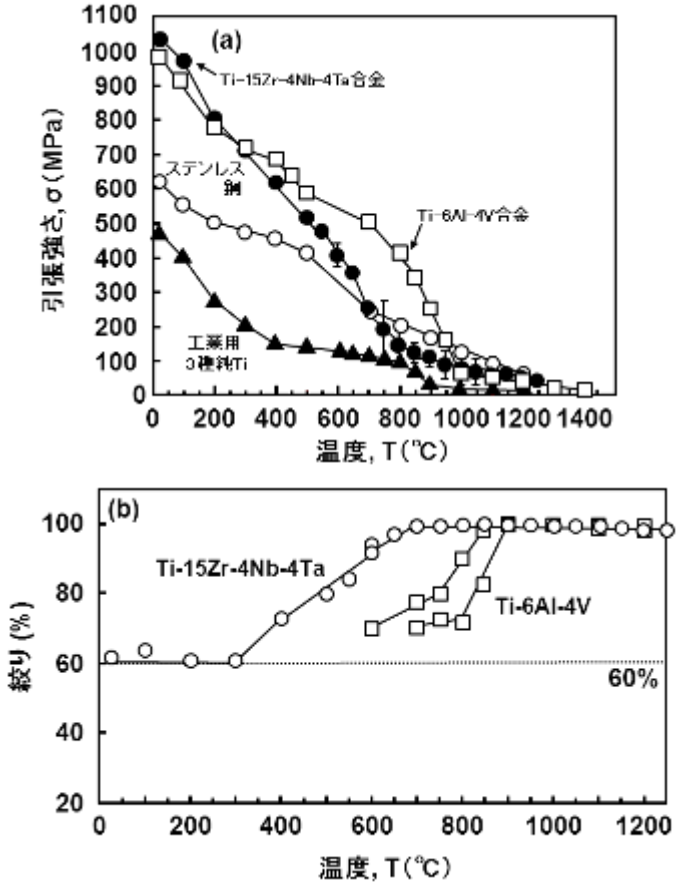


図 F.2　型鍛造による高品質化

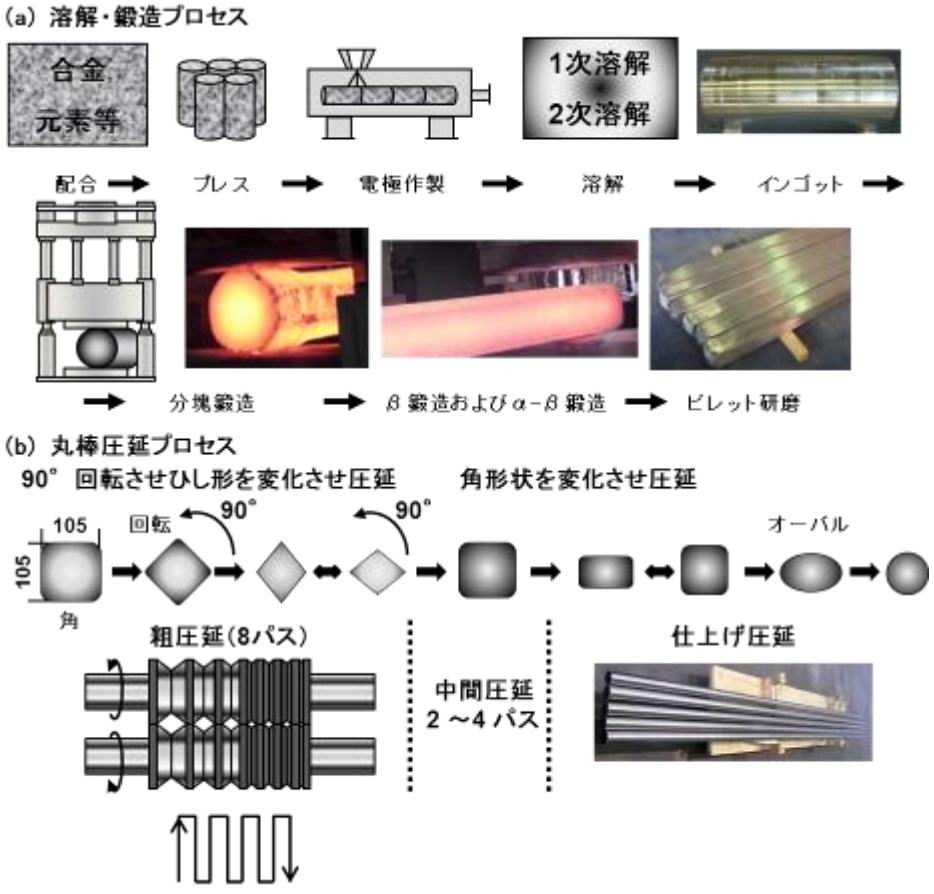


図 F.3　チタン合金の製造プロセス

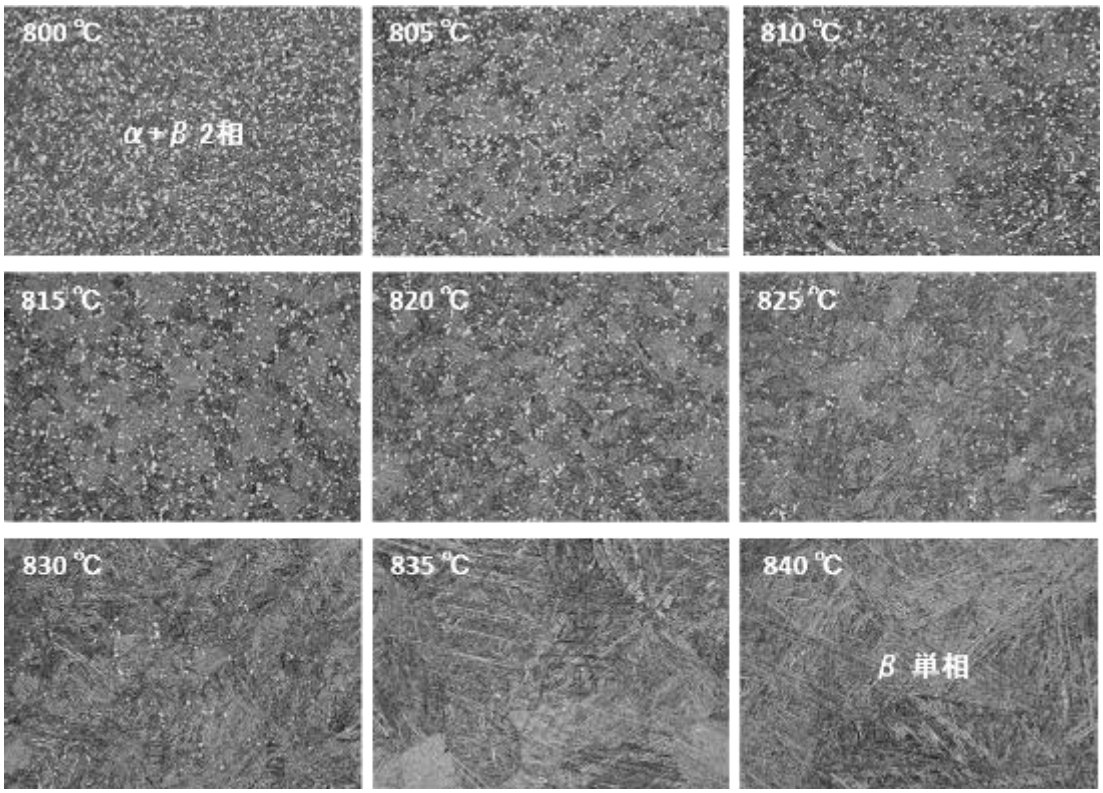


図 F.4 チタン合金の高温での組織変化

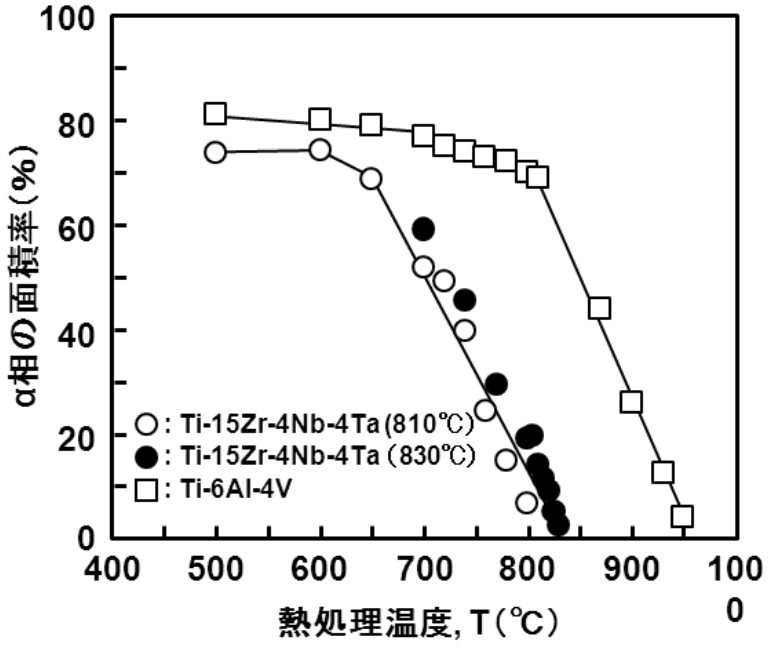


図 F.5 チタン合金の高温での α 相の面積率の変化

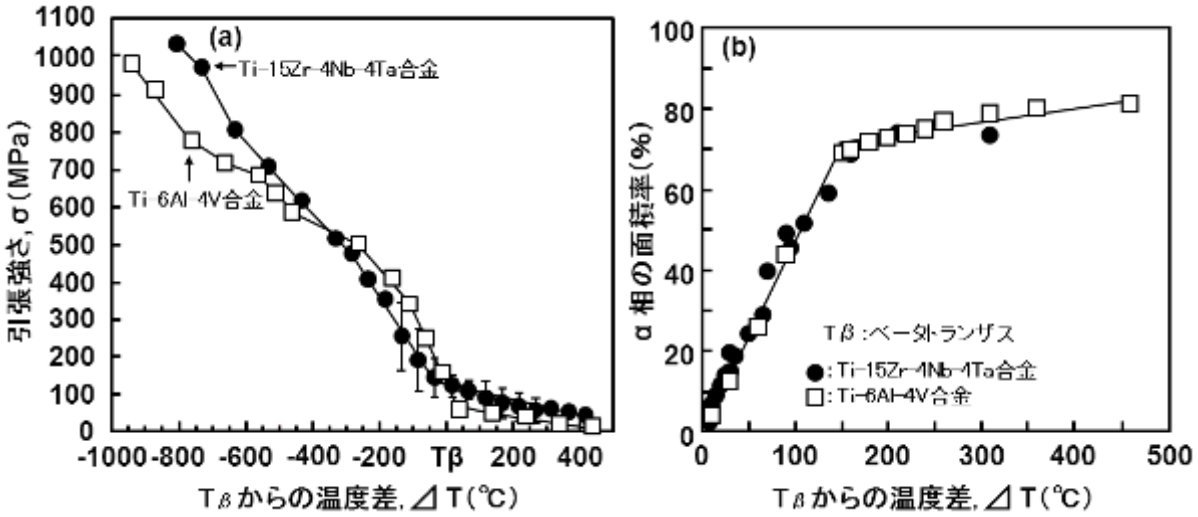


図 F.6 βトランザス(T_β)を基準にした Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金と Ti-6Al-4V 合金の高温強度(a)および α 相の体積率(b)の比較 [製造プロセスの同一性(同等性)]

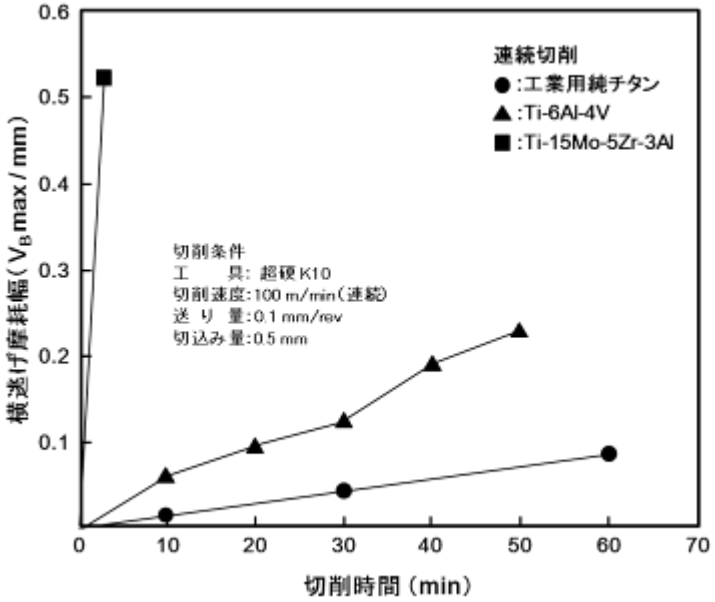


図 F.7 チタン材料の加工性

代表的な Co-Cr-Mo 合金の鋳造組織および鍛造組織、ステンレス鋼、工業用 4 種純 Ti および α-β 型 Ti 合金の金属組織を**図 F.8～図 F.12** に示す。**図 F.8(a)**および**(b)**には、高カーボン(C)材の鋳造組織を、**図 F.8(c)**には、低カーボン(C)材の焼鈍組織を、**図 F.8(d)**および**(e)**には、低 C 鍛造材の光学顕微鏡組織を、**図 F.8(f)**には、低 C 鍛造材の透過電子顕微鏡(TEM)組織を示す。**図 F.9(a)**および**(b)**には、ステンレス鋼 20%冷間加工材の光学顕微鏡組織が、**F.9(c)**および**(d)**には、20%冷間加工材の透過電子顕微鏡(TEM) 組織が示されている。また、**図 F.10(a)**には、工業用 4 種純 Ti の焼鈍組織が、**図 F.10(b)**には、工業用 4 種純 Ti 20%冷間加工材の光学顕微鏡組織が示されている。さらに、**図 F.11(a)～(e)**には、使用量が多い Ti-6Al-4V 合金の焼鈍組織を示す。α 相とβ 相の 2 相組織からなり、組織の形態が異なった状態の製品が広く臨床使用されている。**図 F.11 (e)**には、ビーズコートおよびプラズマ溶射などを行った製品に見られる α 相の針状組織を示し、**図 F.11 (f)**には、Ti-6Al-4V 合金焼鈍材の TEM 組織(α 相とβ 相の 2 相組織)を示す。さらに、**図 F.12(a)～(c)**には、高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金の焼鈍組織を示し、**図 F.12(d)**には、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金焼鈍材の TEM 組織を示す。α 相とβ 相の 2 相の微細組織となっている。規格の成分範囲内で高価でしかも高融点元素である Ta 量を減らした高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-1Ta 合金でも同様となる。

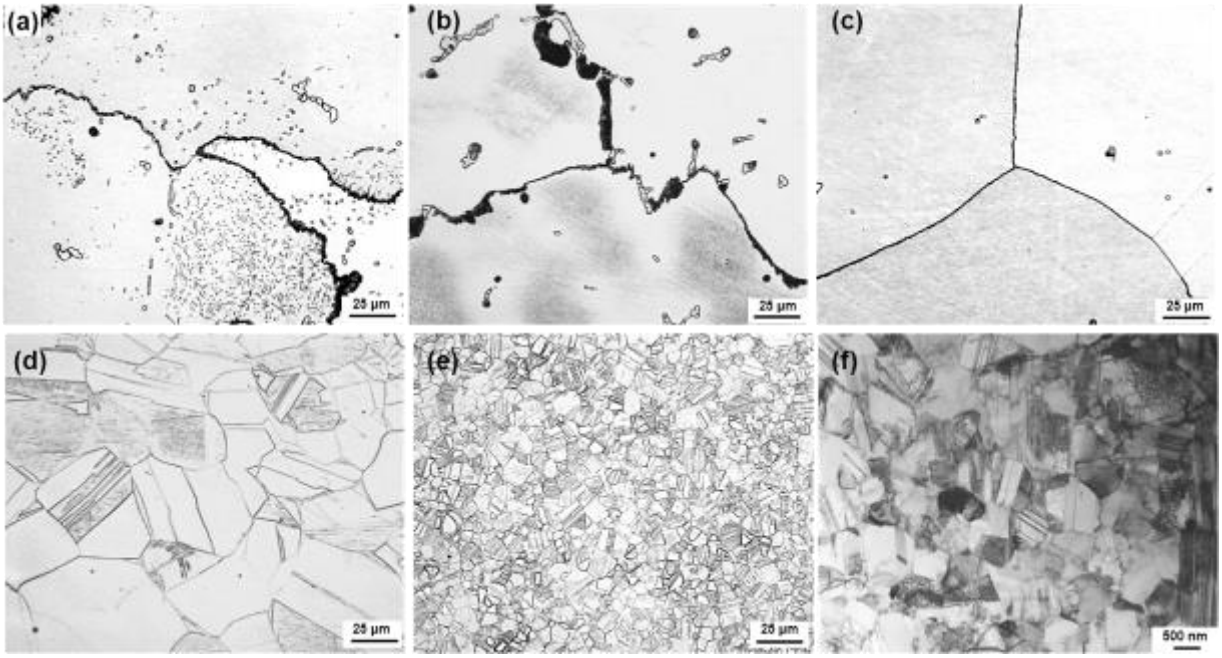


図 F.8　Co-Cr-Mo 合金のミクロ組織
(a), (b)：高 C 材の鋳造組織, (c)：低 C 材の焼鈍組織,
(d), (e)：低 C 鍛造材の光学顕微鏡組織, (f)：低 C 鍛造材の TEM 組織

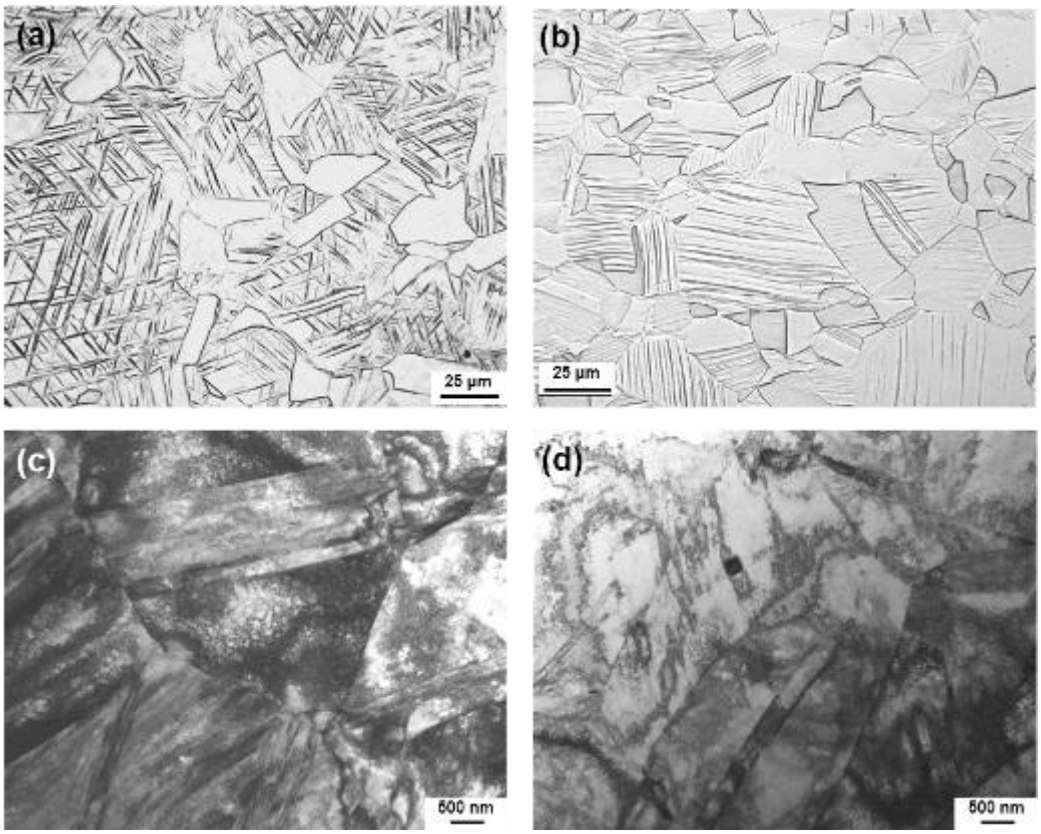


図 F.9　ステンレス鋼 20%冷間加工材のミクロ組織
(a), (b)：光学顕微鏡組織, (c), (d)：TEM 組織

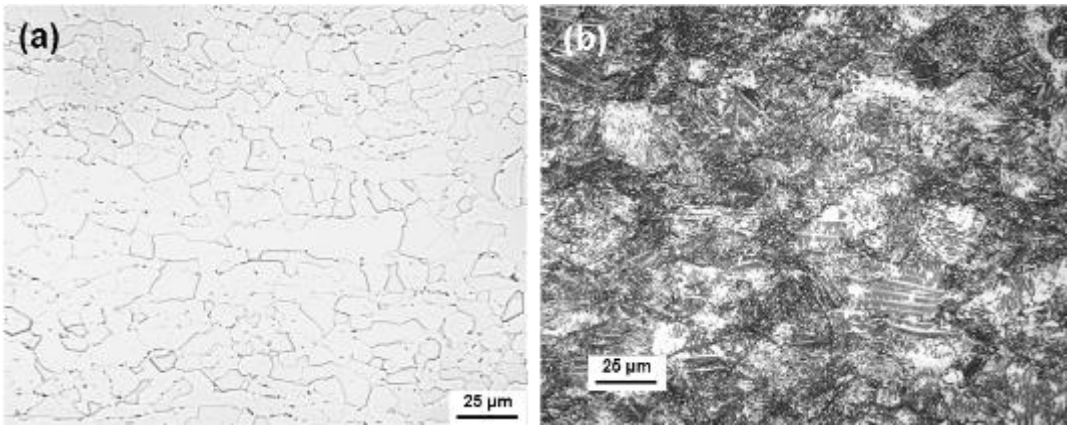


図 F.10　工業用 4 種純 Ti の光学顕微鏡組織
(a)：焼鈍材，(b)：20%冷間加工材

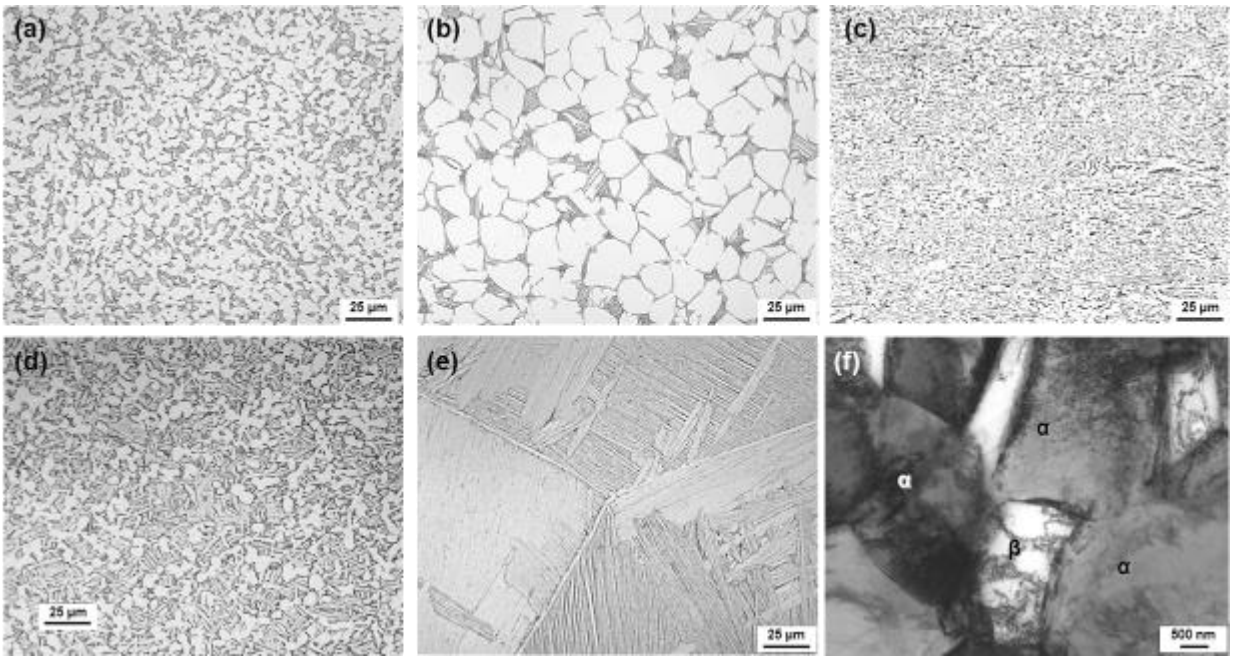


図 F.11　Ti-6Al-4V 合金のミクロ組織
(a)～(d)：焼鈍組織，(e)：α 相の針状組織，
(f)：焼鈍材の TEM 組織(α 相と β 相の 2 相組織)

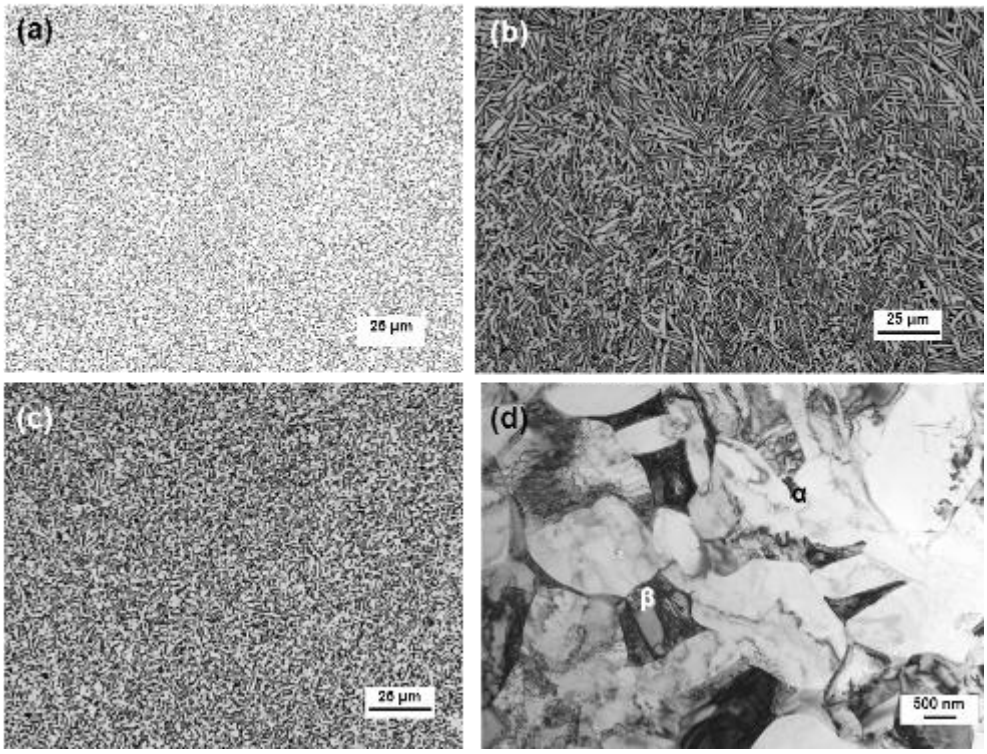


図 F.12　高生体適合性 Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金のミクロ組織
(a)～(c)：焼鈍組織，(d)：焼鈍材の TEM 組織(α 相と β 相の 2 相組織)

F.2　積層造形技術の活用の例

積層造形技術の活用の例を**図 F.13** に示す。積層造形により生成する積層欠陥を可能な限り減少させ、鋳造技術或いは **F.1** で示した鍛造技術に比べて同等な品質とする必要がある。

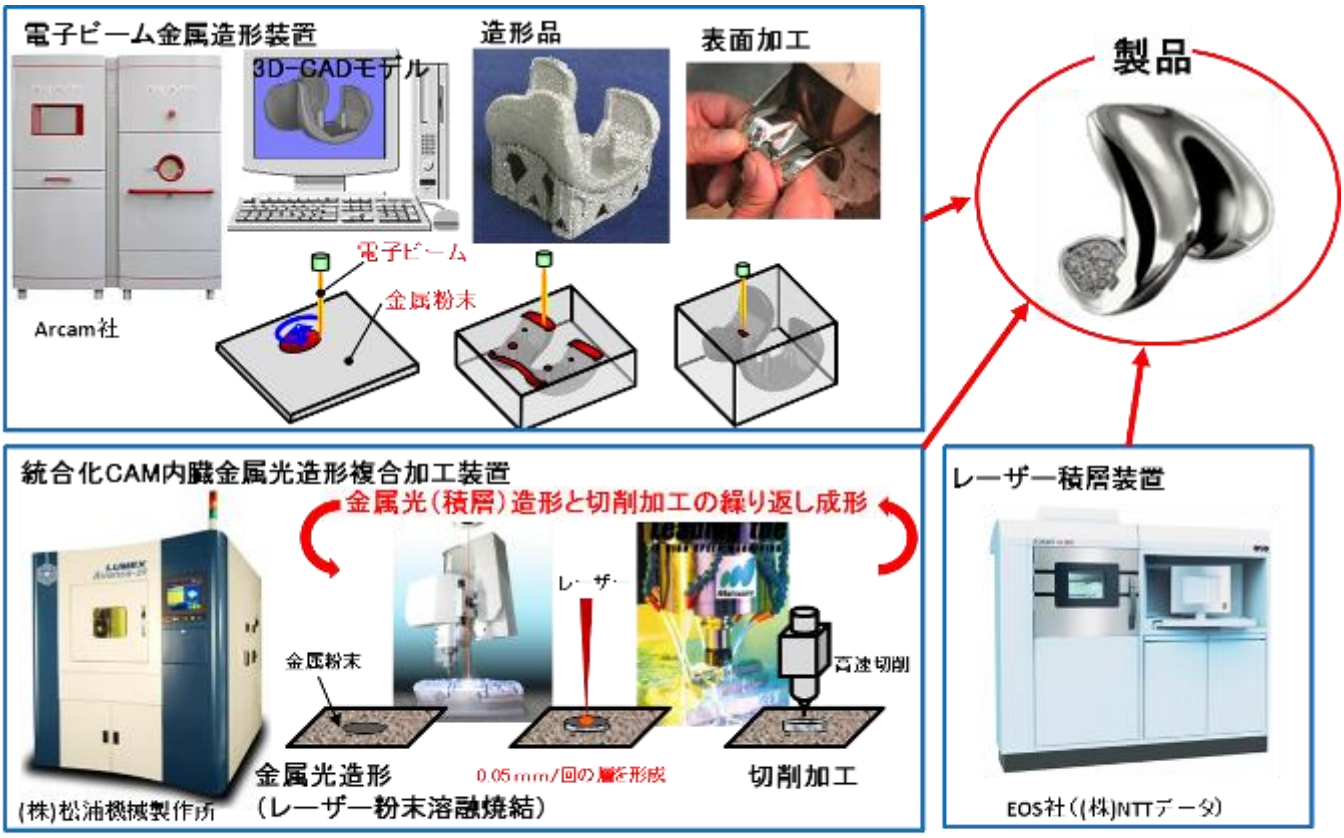


図 F.13 積層造形技術の応用例

【参考文献】
(1)　伊藤喜昌，金属系バイオマテリアルの基礎と応用、アイピーシー，p.119.
(2)　チタンの加工技術，(社)日本チタン協会編，日刊工業新聞社，p. 28.

附属書 G
カスタム化に対する力学的安全性の考え方

G.1 大腿骨コンポーネントのカスタム化

大腿骨コンポーネントのカスタム化に対する力学的安全性の考え方を**図 G.1** に示す。

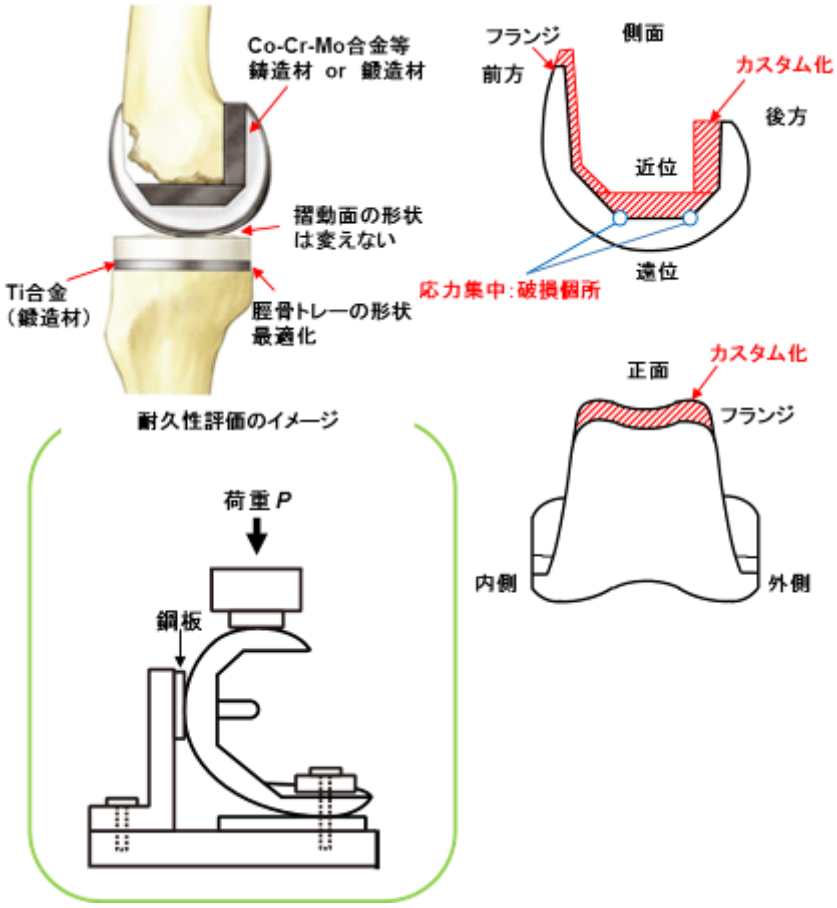


図 G.1 大腿骨コンポーネントのカスタム化に対する力学的安全性の考え方

また、大腿骨コンポーネントの耐久性は、**図 G.2** に示した治具により評価できる。

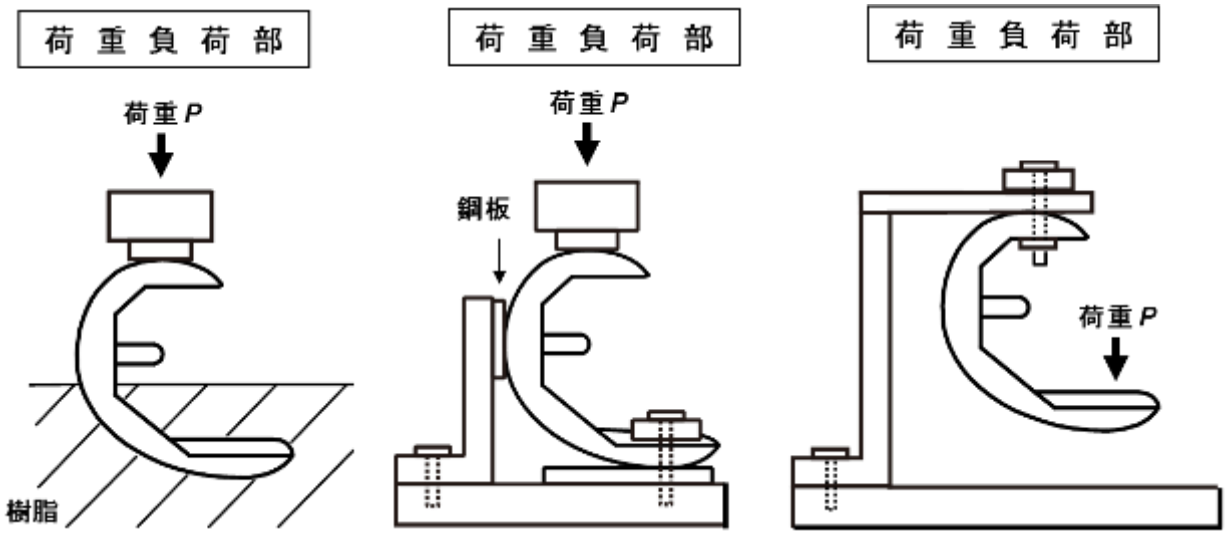


図 G.2 大腿骨コンポーネントの耐久性試験治具の例

G.2　脛骨コンポーネントのカスタム化

脛骨コンポーネントのカスタム化に対する力学的安全性の考え方を**図 G.3** に示す。

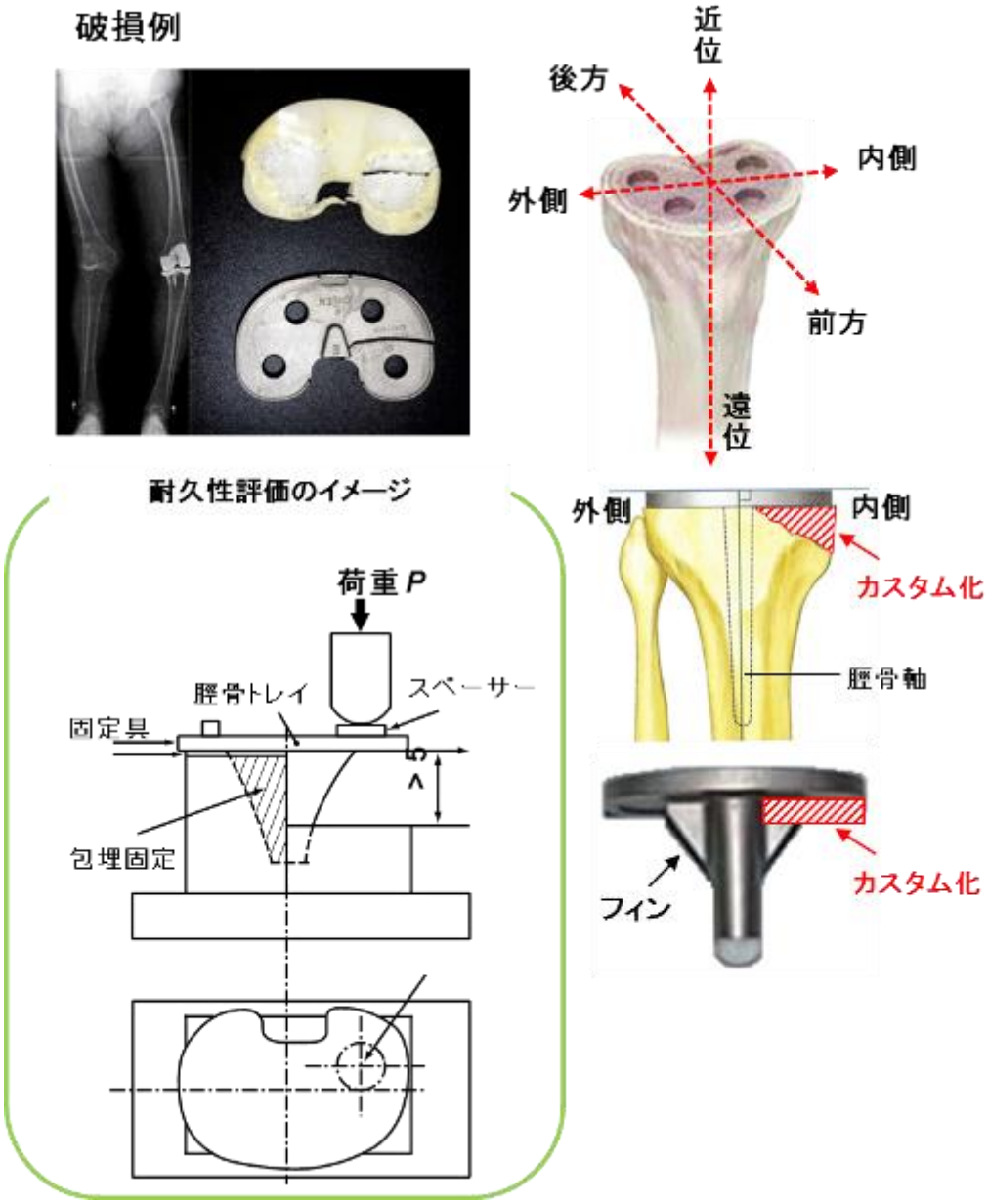


図 G.3 脛骨コンポーネントのカスタム化に対する力学試験の考え方

膝関節の脛骨側に入るトレイの耐久性評価用治具を**図 G.4** に示す。スペンサーには、シリコンを用いる。また、脛骨トレイの治具への固定には、骨セメントを用いて固定し、サイン波、応力比 R(最小荷重/最大荷重)=0.1、周波数:3 Hz などでの圧縮曲げ疲労試験により、耐久性が評価できる。

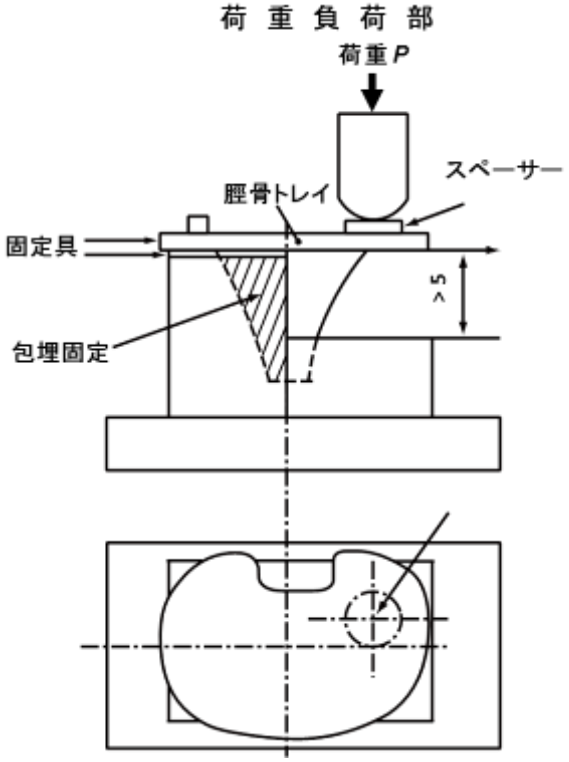


図 G.4 脛骨トレイの耐久性試験治具

G.3 熱弾性応力測定による表面応力の測定

熱弾性応力測定(赤外線応力測定)により、圧縮曲げ耐久性試験中に大腿骨コンポーネントおよび脛骨コンポーネントの表面応力の分布を測定することが、カスタムメイド製品の力学的安全性の評価に有用となる。

熱弾性応力測定(赤外線サーモグラフィ)の原理を次に示す。弾性変形による熱弾性効果においては、Kelven の法則$\triangle\sigma = -\triangle T/(k \cdot T)$が成り立ち、$k = \alpha/(\rho \cdot Cp)$となる(1)。

ここで、$\triangle\sigma$:応力変動(Pa)、$\triangle T$:温度変動(K)、k:熱弾性係数(1/Pa)、T:物体の温度(K)、α:線膨張係数(1/K)、ρ:密度(kg/m^3)、Cp:定圧比熱(J/(kg・K))となる。繰り返し荷重を負荷した状態で赤外線サーモグラフィにより、温度変動$\triangle T$ を計測し、応力変動$\triangle\sigma$ を算出する。熱弾性係数としては、ステンレス鋼:3.99×10^{-12}、Co-Cr-Mo 合金:3.13×10^{-12}、工業用純 Ti:3.58×10^{-12}、Ti-6Al-4V 合金:3.83×10^{-12}、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金:3.44×10^{-12} Pa となる。線膨張係数としては、ステンレス鋼:15.2×10^{-6}、Co-Cr-Mo 合金:11.7×10^{-6}、工業用純 Ti:8.4×10^{-6}、Ti-6Al-4V 合金:8.8×10^{-6}、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金:8.0×10^{-6}(1/K)、密度としては、ステンレス鋼:7.95×10^3、Co-Cr-Mo 合金:8.34×10^3、工業用純チタン Ti:4.51×10^3、Ti-6Al-4V 合金:4.42×10^3、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金:5.00×10^3 kg/m^3、比熱としては、ステンレス鋼:0.48×10^3、Co-Cr-Mo 合金:0.45×10^3、工業用純 Ti および Ti-6Al-4V 合金のいずれも 0.52×10^3、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金:0.47×10^3 J/(kg・K)となる。

【参考文献】

(1) NDIS 3425 熱弾性応力測定法, 日本非破壊検査協会, 2008

.

附属書 H
金属材料素材と素材の疲労特性の関係

H.1　金属材料素材と素材の疲労特性の関係

大腿骨コンポーネントおよび脛骨コンポーネントなどを薄くするなどの場合には、素材の疲労強度を向上させることで製品開発が可能となり安全性と信頼性が向上するため、金属材料素材と疲労特性の関係を**図 H.1** に示す。ステンレス鋼においては、クロム(Cr)やモリブデン(Mo)などの元素の量を増加することで、耐食性と生体適合性が向上する。また、溶体化(固溶化)処理に比べ、窒素(N)の添加および 20%冷間加工を加えるとチタン(Ti)合金と同レベルの疲労強度を達成できる。コバルトクロムモリブデン(Co-28Cr-6Mo)合金では、型鍛造技術などにより、素材の疲労強度と製品の耐久性が著しく向上する。

ステンレス鋼と Co-Cr-Mo 合金に比べて、生体適合性が優れる工業用 Ti 材料では、酸素(O)や鉄(Fe)などの微量元素の増加に伴い、疲労強度は増加し、工業用 4 種純 Ti では、20%冷間加工を加えることで、Ti 合金の疲労強度に近づく。Ti 合金では、モリブデン(Mo)、ジルコニウム(Zr)、ニオブ(Nb)、タンタル(Ta)などを添加することで、工業用純 Ti に比べ、耐食性と生体適合性が高くなる。さらに、熱処理(過時効処理など)や熱間鍛造プロセスの条件を僅かに変化させることで、素材の疲労特性が増加する。

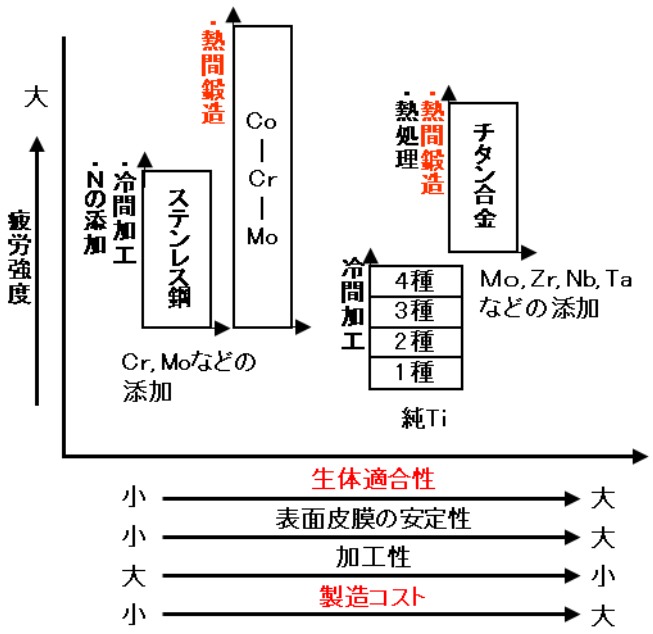


図 H.1　金属素材と素材の疲労特性の関係

H.2　金属材料素材の疲労特性の測定例

最小直径 4.5 mm の砂時計タイプの丸棒試験片を用い、応力比（最小応力/最大応力）=0.1、10 Hz のサイン波を用い、JIS T 0309 に準じて測定した S-N 曲線を**図 H.2** に示す。図において 10 年使用に相当する 10^7 回の疲労強度 σ_{max} が疲労強度(疲労限)となる。また、S-N 曲線の横軸は、対数目盛りで示されているため、10 年使用に相当する 10^7 回から 100 年使用分に相当する 10^8 回での疲労強度の予測が可能となる。熱処理(過時効処理など)や熱間鍛造プロセスにより、疲労強度(耐久性)が向上する。このように疲労強度の高い材料を積極的に用いることで信頼性と安全性の高い製品の開発や欧米人に比べて小柄な東洋人骨格構造に最適な製品の開発が十分可能となる。

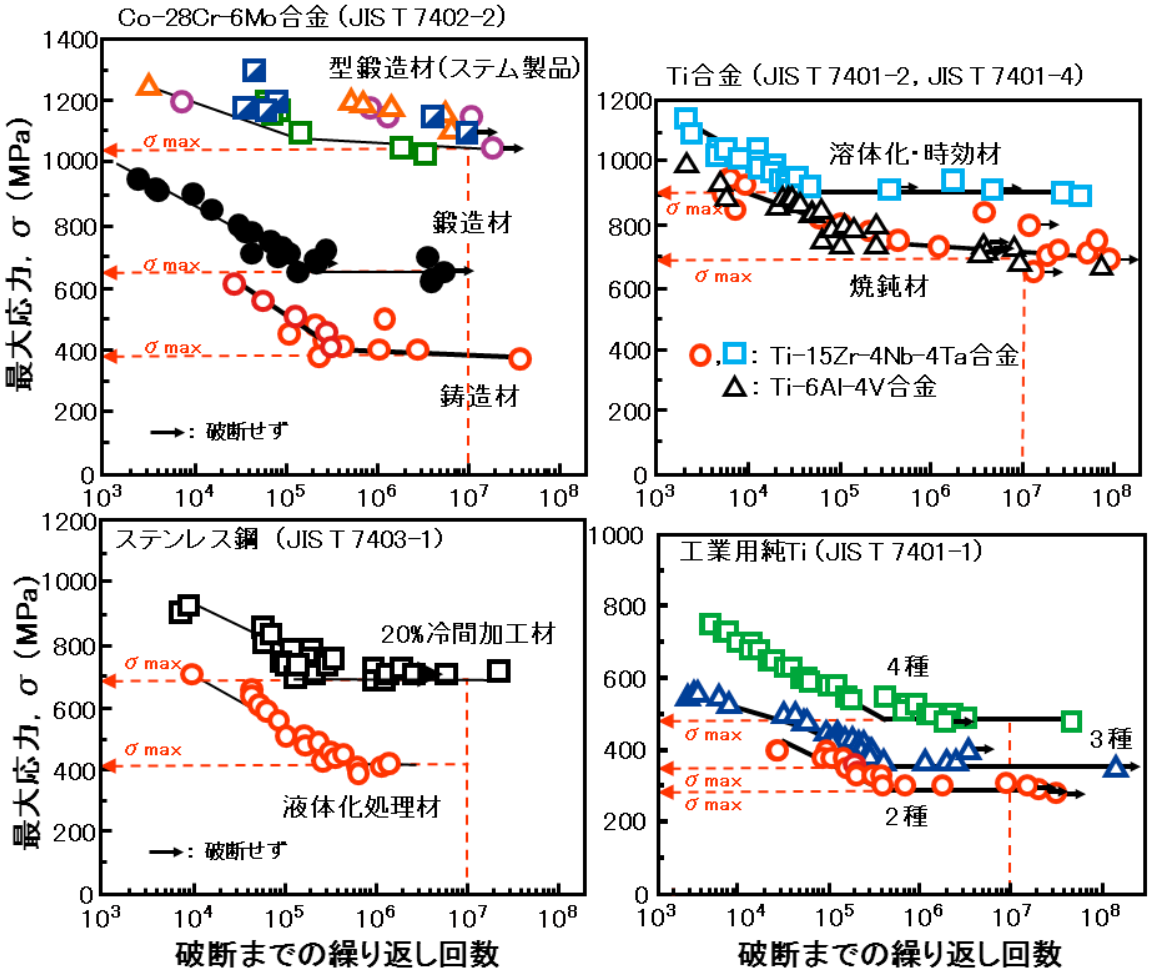


図 H.2 金属素材の疲労特性(耐久性)の測定例

附属書 I
酸化皮膜の解析方法

I.1 酸化皮膜の解析方法

生体内では、塩化物(Cl)イオンの存在により金属材料では腐食が進行する。**図 I.1** に示すように材料表面に生成する酸化皮膜(厚さ数ナノメートル)が緻密で強固であるほど、皮膜が溶解しにくく、また、皮膜を通過して溶出する金属イオンの量が少なくなるため、生体適合性が向上する[1]。この酸化皮膜の強固さと安定性の度合により金属材料の生物学的安全性が変化する。

この酸化皮膜は、電子顕微鏡観察技術の急速な進歩〔集束イオンビーム(FIB)加工で調製後の電界放射型透過電子顕微鏡(FE-TEM)など〕により直接観察できる。細胞培養液中で0 V vs. SCE までアノード分極した後の酸化皮膜の FE-TEM 組織を**図 I.2(a)**に示す。**図 I.2(b)**には、酸化皮膜の EDX を用いた組成分析結果を示す。また、酸化皮膜の状態(組成など)は、JIS T 0306 に準じたX線光電子分光法(XPS)による状態分析により測定できる。最近では、アルゴン(Ar)スパッタの影響が少ない角度分解 XPS による測定(**I.2** 角度分解 XPS 測定参照)が簡便で推奨される[2]。

酸化皮膜の強さと安定性の度合いは、一般的には JIS T 0302 に準じたアノード分極試験によって評価ができる。アノード分極試験では、自然浸漬電位からアノード(+)側に電位を付加することで、酸化皮膜を通過する電子の量を把握するため、アノード分極曲線の電流値が低いほど酸化皮膜が強固で安定となる。アノード分極試験において得られるアノード分極曲線で、0 V vs. SCE を示す電流密度および 10 μA/cm^2 を示す電位などを比較することで材料間の比較が可能となる。以下に具体例を示す。

Ti 合金(JIS T 7401-2:Ti-6Al-4V および JIS T 7401-4:Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金)、Co-28Cr-6Mo 合金(JIS T 7402-1 および JIS T 7402-2)、Zr-2.5Nb 合金(ASTM F2384[3])、ステンレス鋼(JIS T 7403-1)を用い、アノード分極曲線において 10 μA/cm^2 を示す電位(E_{10})の pH による変化を**図 I.3** に示す[2]。ISO 16428 および ISO 16429 に規定された溶液を含め、0.9%NaCl(pH=5.6)、リンゲル液(pH=5.5)、細胞培養液(イーグル MEM、pH=7.5)、PBS(-)(pH=7.5)、1.8%NaCl、2.7%NaCl、3.6%NaCl、4.5%NaCl、0.9%NaCl 溶液に HCl を加え pH を 1、2、3、4、5 および 6 に調製した水溶液、0.01%乳酸(pH=3.5)、0.05%乳酸(pH=3)、1%乳酸水溶液(pH=2)、0.01%HCl(pH=2)、子牛血清(pH=7.4)および人工唾液(pH=6.4)の各種溶液中で測定したアノード分極曲線から、10 μA/cm^2 を示す電位を測定した。Ti 合金の 10 μA/cm^2 を示す電位は、ステンレス鋼および Co-28Cr-6Mo 合金に比べ高く、不動態皮膜が強固となる。また、Ti 合金間の比較では、Ti-6Al-4V に比べて、Ti-15Zr-4Nb-(1～4)Ta 合金では、酸化皮膜が強固で長期生体内での生体適合性が優れる。さらに、酸化皮膜の強さは、インピーダンス試験により抵抗値としても評価できる[4]。

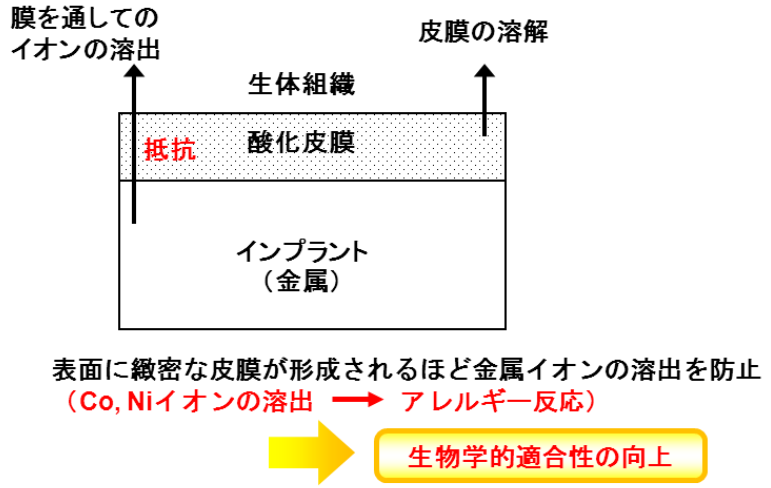


図 I.1 金属材料表面に生成する酸化皮膜と生物学的安全性の関係

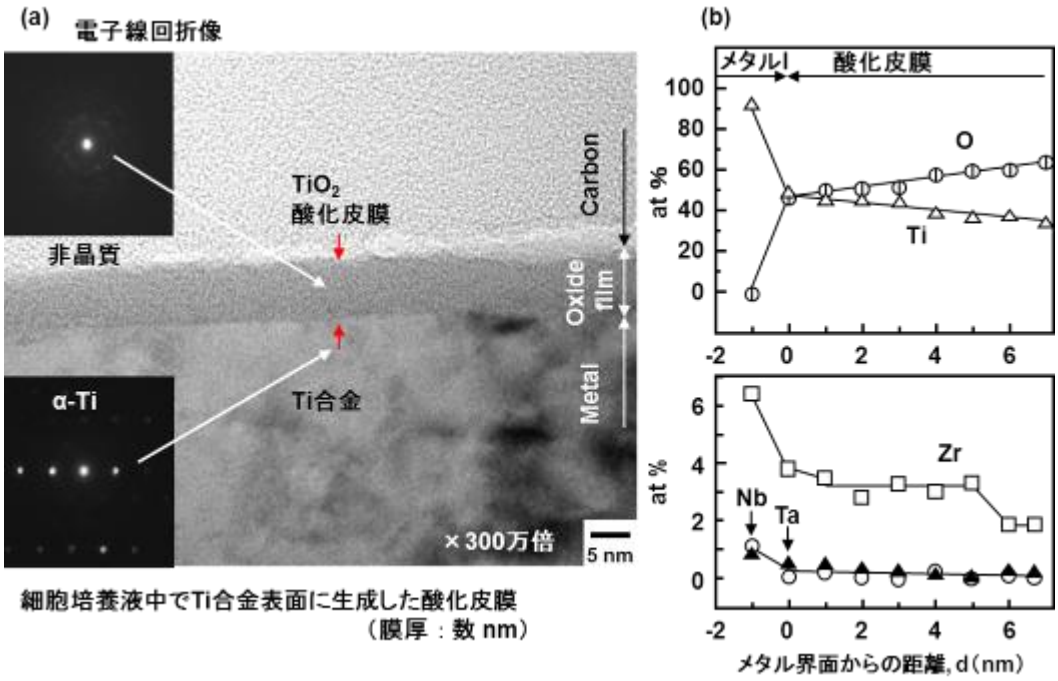


図 I.2　Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金表面の酸化皮膜の FE-TEM 組織および皮膜の組成分析

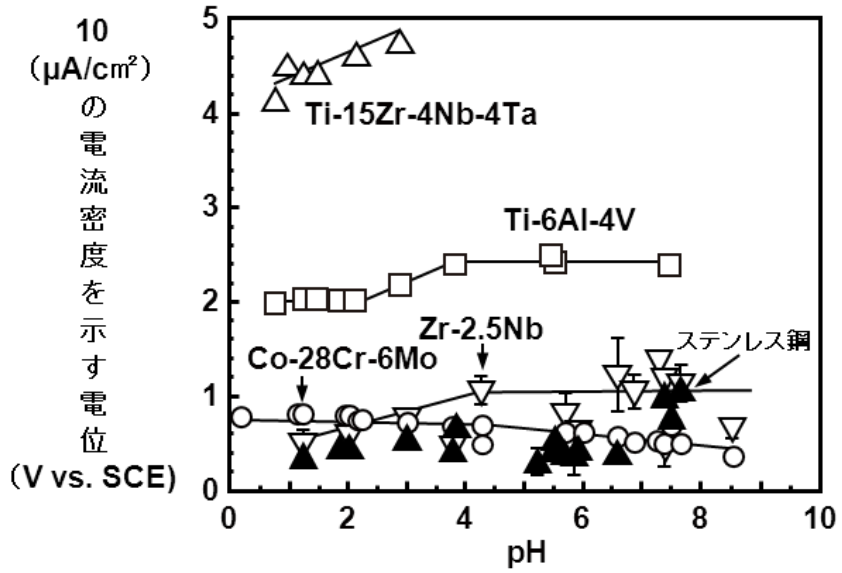


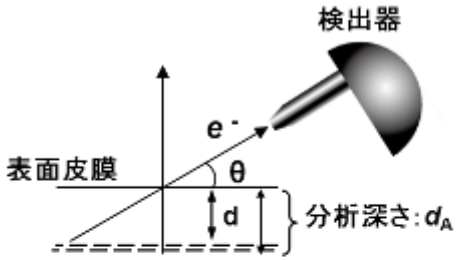
図 I.3 酸化皮膜の安定性に及ぼす pH の影響

I.2 角度分解 XPS 測定

角度分解 XPS の原理を**図 I.4** に示す。入射軟 X 線に対して、試料を回転させ光電子の検出角度（θ）を変化させることで、分析深さ d_A を変化させて測定する。次式の関係[3]により、得られる深さ情報が変化する。

$$d_A=3\lambda\sin\theta$$

非弾性平均自由工程（IMFP）λ（例えば、TiO_2 の λ：2 nm）を文献[5]などにより算出することで、酸化皮膜の厚さ d が算出できる。λ の計算に際しては、例えば、TiO_2 の密度：4.23 g/cm^3、TiO_2 の価電子数：16、バンドギャップに関しては、アナターゼで 3 eV、ルチルで 3.2 eV であり、約 3 eV で計算できる。



$d_A = 3 \lambda \sin \theta$

λ ：平均自由工程
θ ：検出角度
d_A: 分析深さ
d ：酸化皮膜

図 I.4 角度分解 XPS の原理

Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金を用いて、イーグル培養液中で 0 V vs. SCE までアノード分極した後の酸化皮膜の角度分解 XPS 結果を**図 I.5** に示す。**図 I.5** には、各元素の狭領域スキャン(ナロースキャン)を示し、検出角度が 90°の場合には、メタルのピークが僅かにみられるが、40°および 20°の検出角ではみられない。

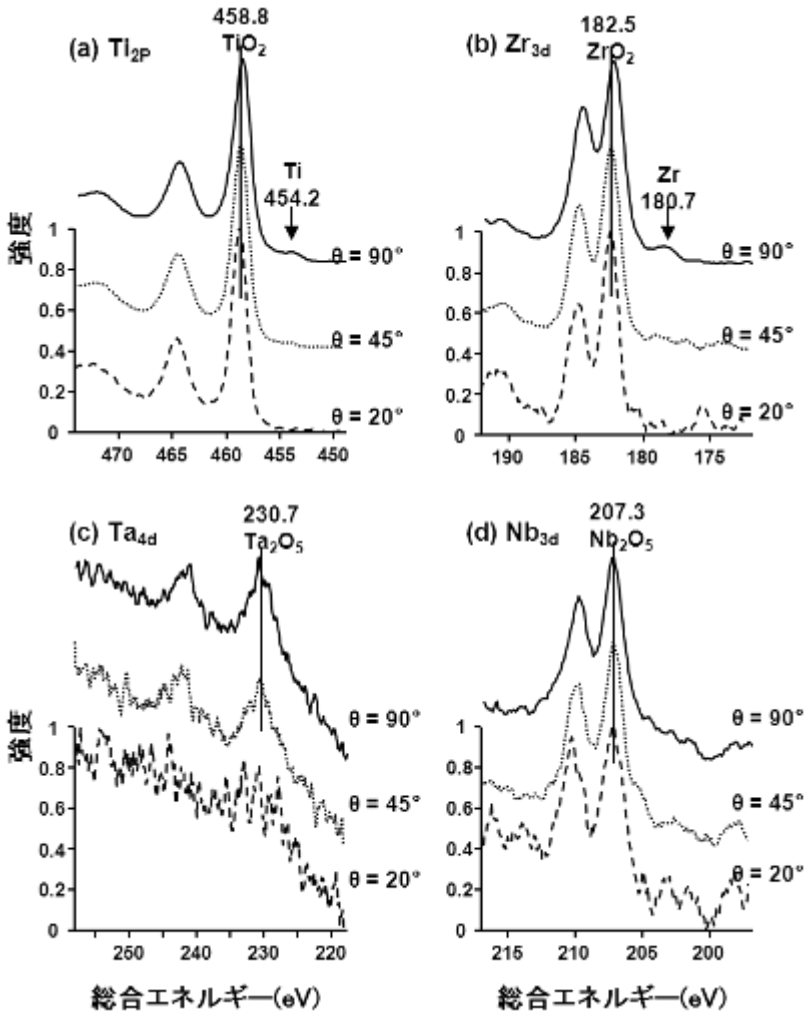


図 I.5 Ti 合金表面の酸化皮膜の角度分解 XPS 測定結果 (各元素のナロースキャン)

I.3 インピーダンス試験方法

インピーダンス測定装置を用い、インピーダンス試験用セルなどは、JIS T 0302 によるアノード分極試験に準じることで測定できる。測定周波数は、0.01 Hz～100 kHz が推奨できる。酸化皮膜の抵抗値を計算するための、酸化皮膜の等価回路は、**図 I.6** が基本[(1) (4)]となる。等価回路を用いて、酸化皮膜の抵抗値および静電容量を測定できる原理を**図 I.7** に示す。交流インピーダンス法の基本は、一定の交流電圧或いは交流電流を印加し、電圧と電流の比(抵抗)を複素平面上に表示（複素インピーダンスプロット、コールコールプロット）し、周波数依存性を測定する。高周波域では、交流では電気二重層(キャパシタンス:C)の影響が強くなり、印加した電流に対して測定電流が遅れて(位相差 θ)計測される。低周波域では、電気二重層のキャパシタンス（静電容量:C）影響が弱くなり、膜抵抗(R_P)の影響が強くなるため、皮膜抵抗（R_P）と液抵抗(R_S)の直列回路となる。

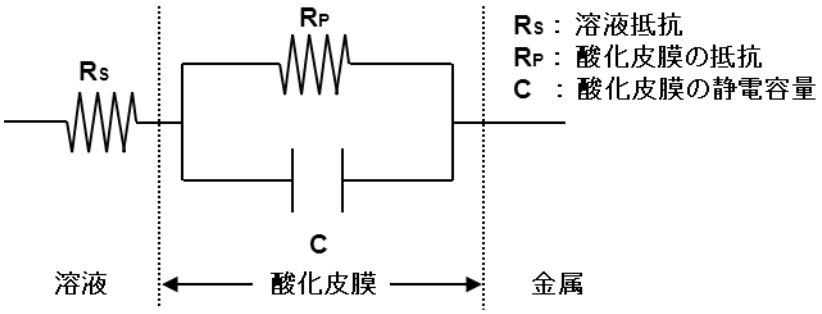
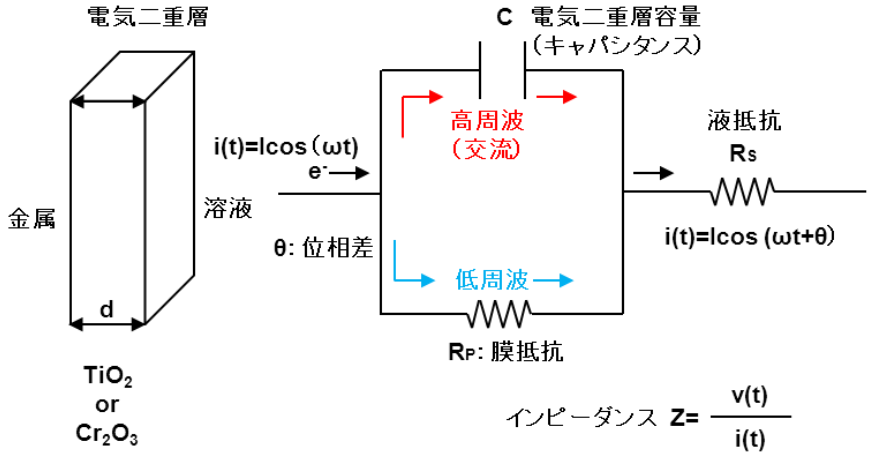


図 I.6 酸化皮膜（電気二重層）の等価回路



R_P: 酸化還元反応が起こる際の電荷（キャパシタンス）や物質の移動によるインピーダンス

図 I.7 交流インピーダンス法の測定原理

このように周波数を変えてインピーダンスを測定することで、酸化皮膜（電気二重層）の抵抗値が測定できる原理を以下に示す。

酸化皮膜内のキャパシタンスのインピーダンス X_{OF}（容量リアクタンス）は、次式となり、

$$X_{OF} = \frac{1}{j\omega C}$$

酸化皮膜の全インピーダンス X_{OF} は、$\omega = 2\pi f$（f :交流信号の周波数）とすると、次式となる。

$$\frac{1}{Z_{OF}} = \frac{1}{R_P} + \frac{1}{X_{OF}} == \frac{1 + j\omega CR_P}{R_P}$$

$$\therefore Z_{OF} = \frac{R_P}{1 + j\omega CR_P}$$

等価回路（**図 I.6**）の全インピーダンス Z は、複素数 $(x + yj)$ 表示すると次式となる。

$$Z = R_S + \frac{R_P}{1 + j\omega CR_P} = R_S + \frac{R_P}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} + \frac{-\omega^2 C{R_P}^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} j$$

ここで、Z の絶対値は、z の共役複素数 $\bar{z}$ を用いると次式となる。

$$|Z| = \sqrt{z\bar{z}} = \sqrt{x^2 + y^2}$$

したがって、等価回路の全インピーダンスの絶対値 $|Z|$ は、次式となる。

$$|Z| = \sqrt{\left\{R_S + \frac{R_P}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} + \frac{-\omega C R_P^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} j\right\}\left\{R_S + \frac{R_P}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} - \frac{-\omega C R_P^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} j\right\}}$$

$$= \sqrt{\left\{R_S + \frac{R_P}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2}\right\}^2 + \left\{\frac{-\omega C R_P^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2}\right\}^2}$$

$$= \sqrt{{R_S}^2 + \frac{2R_S R_P + {R_P}^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2}}$$

$$|Z| = \sqrt{{R_S}^2 + \frac{2R_S R_P + {R_P}^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2}}$$

周波数 f が小さい場合には、$\omega^2 C^2 {R_2}^2 \cong 0$ より、次式に単純化できる。

$$|Z| = \sqrt{(R_S + R_P)^2} = R_S + R_P$$

周波数 f が大きい場合には、$1 + \omega^2 C^2 R_P^2 \cong \infty$ すなわち、$\frac{2R_S R_P + {R_P}^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} \cong 0$ となり、単純な近似式となる。

$$|Z| = \sqrt{{R_S}^2} = R_S$$

具体的な交流インピーダンス測定装置を**図 I.8** に示す。インピーダンス測定装置（北斗電工製 HZ 5000 および Prinston Applied Research 社製 PARSTAT2273 など）を用いて、一定の電流(20 nA 程度)或いは一定の電圧（10 mV）で、付加する交流の周波数を 0.01 Hz～100 kHz の範囲で変化させて、インピーダンス値および位相のずれ（°）を計測し、これらの測定値からインピーダンス値の実成分（Ω）およびインピーダンス値の虚成分（Ω）を算出し、コールコールプロットを作成する。これらの測定データを**図 I.9** に示した等価回路の複素インピーダンスプロット(コールコールプロット或いはナイキスト線図)に解析ソフトウェア（北斗電工製フィッティングソフトおよび Echem Soft Ware 社製 ZsimpWin など）を用いてフィッティングさせることで、酸化皮膜の抵抗、溶液の抵抗および酸化皮膜の静電容量を決定できる。**図 I.9** のコールコールプロットについて、次に示す。

$Z = R_S + \frac{R_P}{1 + j\omega CR_P}$ より、

$$Z = R_S + \frac{R_P}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} - j\frac{\omega CR^2}{1 + \omega^2 C^2 {R_P}^2} = x(\omega) - jy(\omega) \qquad (1)$$

$x(\omega) = R_S + \dfrac{R_P}{1+\omega^2 C^2 {R_P}^2}$ より、

$$\omega^2 C^2 {R_P}^2 = \frac{R_S + R_P - x}{x - R_S}$$

また、$y^2(\omega) = \dfrac{\omega^2 C^2 {R_P}^2 \cdot {R_P}^2}{\left(1+\omega^2 C^2 {R_P}^2\right)^2}$ より、$\omega^2 C^2 {R_P}^2 = \dfrac{R_S + R_P - x}{x - R_S}$ を代入すると、

$$y^2 = \frac{\left(\dfrac{R_P}{x-R_S} - 1\right){R_P}^2}{\left\{1+\left(\dfrac{R_P}{x-R_S} - 1\right)\right\}^2} = \frac{\left(\dfrac{R_P}{x-R_S} - 1\right){R_P}^2}{\dfrac{(x-R_S)^2}{{R_P}^2}} = (x-R_S)(R_S + R_P - x)$$

$$\therefore y^2 = x^2 + (2R_S + R_p)x - R_S(R_S + R_p)$$

$$\therefore \left(x - \frac{2R_S + R_p}{2}\right)^2 + y^2 = \left(\frac{R_P}{2}\right)^2$$

x は、インピーダンスの実部、y はインピーダンスの虚部であり、$R_S \geq 0$、$R_P \geq 0$、$C \geq 0$、$0 \leq \omega \leq \infty$ より、$x \geq 0$ となり、共役複素数であり y を正で表示するため、(1)式を $-j$ とした。

中心〔(R_S+R_P/2)、0〕、半径(R_P/2)の半円となり、実測データのフィッティングにより液抵抗 R_S および酸化皮膜抵抗 R_P を決定できる。また、最大値(半径)から電気二重層容量(静電容量)を算出できる。電気二重層容量(コンデンサの静電容量)C=ε_0・ε・S/d(F)となり、ここで、ε_0:真空中の誘導率(8.854×10^{-14} F/cm)、ε:誘導率(電気的分極率)、S:表面積(cm^2)、d:酸化皮膜の厚さ(nm, 10^{-7} cm)となる。このように静電容量は、表面積に比例し、単位は MF/cm^2 となる。さらに、誘導率 ε の物性値から酸化皮膜がルチル型かアナターゼ型かがわかる。実際の測定では、コールコールプロットは、潰れた半円となるため、静電容量を CPE(Constance Phase Element)を用いて補正する。CPE=1/(jω)^nZ_{CPE} となり、n=1 のとき CPE=C となる。また、薄膜では、面抵抗を用い、酸化皮膜のインピーダンスの単位は、Z=E/(A/cm^2)=Ω・cm^2 となる。ここで E は、印加した交流電圧、A は交流電流となる。同様に R_S の単位も Ω・cm^2 となる。

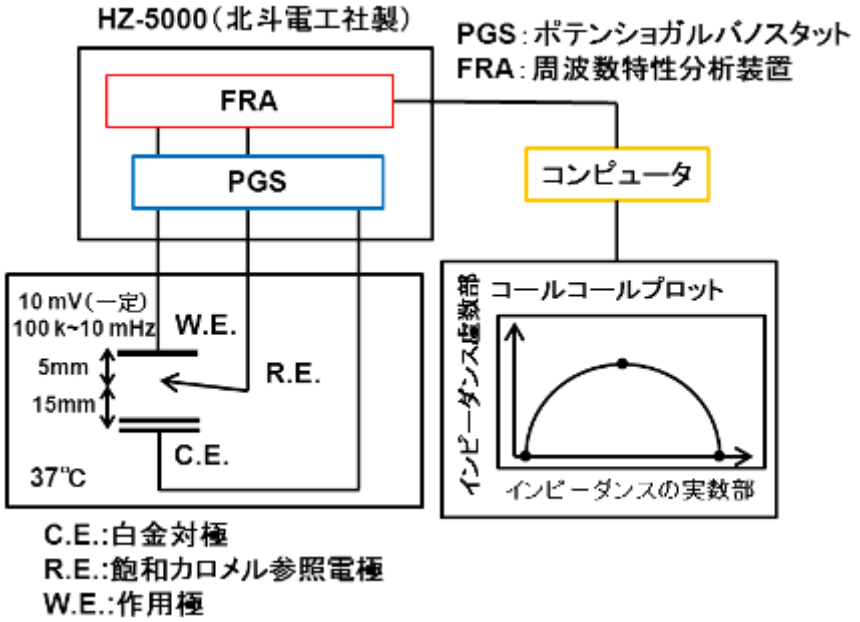
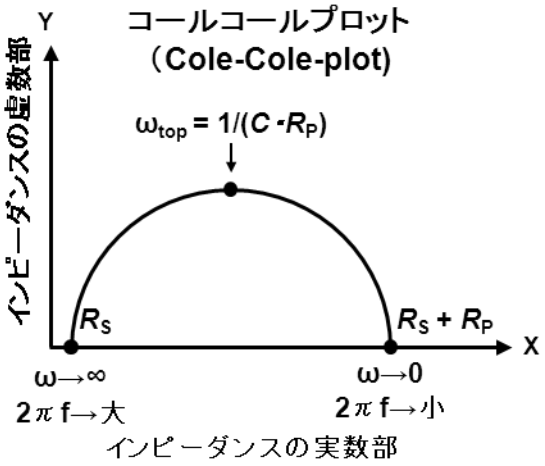


図 I.8 交流インピーダンスの測定装置



$$\left(X - \frac{2R_S + R_P}{2}\right)^2 + y^2 = \left(\frac{R_P}{2}\right)^2$$

図 I.9 等価回路の複素インピーダンスプロット

北斗電工製の測定装置を用いて、10 mV の一定電圧を負荷し、0.01 Hz～100 kHz の周波数範囲で、インピーダンス測定を行い、コールコールプロットへのフィッティングにより、溶液の抵抗(R_S, Ω･cm^2)、酸化皮膜の抵抗(R_P, Ω･cm^2)および酸化皮膜の静電容量(CPE, MF/cm^2)を算出できる。0.9%NaCl 溶液中で、自然浸漬電位から 1 V vs. SCE までアノード分極させた Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金を用いて測定した R_S、R_P および CPE の表面積による影響を**図 I.10** に示す。液抵抗および膜抵抗は、試料表面積に反比例し、静電容量 CPE は、試料表面積に比例する。 この結果より、試料表面積としては、面積補正が不要となる 1 cm^2 が推奨できる。

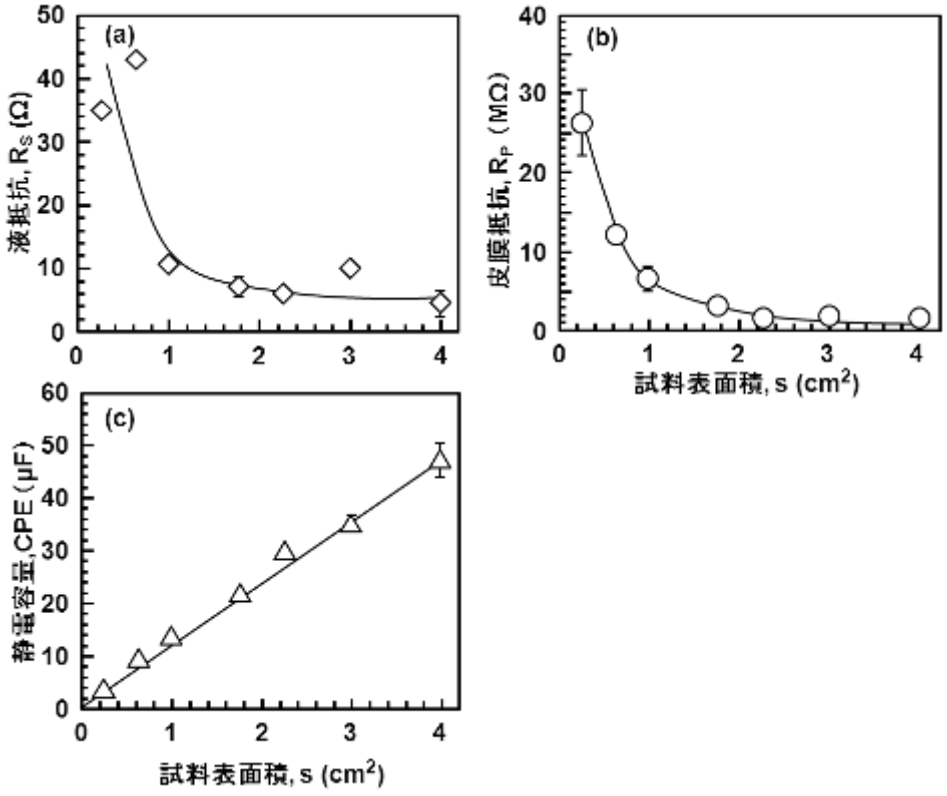


図 I.10 液抵抗、膜抵抗、静電容量の表面積による変化

さらに、Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金 (表面積:1 cm^2)を用いて、イーグル培地（培養液）中で 20 nA の一定電流を負荷し、0.01 Hz～100 kHz の周波数範囲で、インピーダンス測定を行い、コールコールプロットへのフィッティングにより、溶液の抵抗(R_S)、酸化皮膜の抵抗(R_P)および酸化皮膜の静電容量(CPE)を算出できる。FE-TEM により測定された酸化皮膜厚さ(nm)、皮膜抵抗（R_P）および静電容量（CPE）のアノード分極電位による変化を**図 I.11** に示す。自然浸漬電位からアノード側に分極さるアノード分極電位の増加に伴い、酸化皮膜の抵抗値は直線的に増加するが、静電容量は逆に直線的に減少する傾向がみられる。また、イーグル培地（培養液）中で、自然浸漬電位から 0 V vs. SCE までアノード分極させた場合に生成した酸化皮膜の抵抗値（R_P）は、イーグル培溶液中で 7 日間の溶出試験において生成した酸化皮膜の抵抗値と近い値を示す。材料間の酸化皮膜抵抗（R_P）と静電容量（CPE）の比較を**図 I.12** に示す。酸化皮膜抵抗（R_P）は、0.9%NaCl に比べて、イーグル培養液中で高くなる傾向がみられる。特に、培養液では、血清等の影響が考えられるため、0.9%NaCl が推奨できる。**図 I.13** に 0 V vs. SCE までアノード分極試験後と 7 日間の溶出試験後の酸化皮膜抵抗 R_P と静電容量 CPE の比較を示す。0.9%NaCl では、0 V vs. SCE までアノード分極試験後と 7 日間の溶出試験後の R_P と CPE が近い値を示す。これらの結果より、試験期間が短く溶液の劣化の影響が少ない、0 V vs. SCE までのアノード分極試験後での評価が推奨される。イーグル培養液中では、アノード分極試験後の R_P で高くなる傾向がみられる。このように金属材料の生体内での電気化学的評価試験では、0.9 NaCl 溶液での評価が推奨され、ISO16428 および ISO16429 に規定されている。体内で 40 年以上使用経験のあるステンレス鋼でおよそ 0.2 MΩ となり、それ以上の酸化抵抗を有する材料は生体内で使用可能であることがわかる。このように金属系生体材料の生物学的安全性試験の省略のための代替試験法として交流インピーダンス法が有用となる。特に、平成 24 年 3 月 1 日に改正された「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」[(6)]では、試験項目が 4 種類(細胞毒性，感作性，遺伝毒性，埋植試験)から 7 種類(細胞毒性，感作性，刺激性/皮内反応，急性全身毒性，亜急性毒性，遺伝毒性，埋植試験)に増加している。金属系生体材料では、ステンレス鋼以上の酸化皮膜の強さと安定性を持つ材料の生物学的安全性は、材料間の差が比較できるほどの感度はなく試験結果が全て陰性となる。生体内で 40 年以上臨床使用されている実績からは生体が許容できる範囲の適合性を有している。一方、インピーダンス測定では、Ti-6Al-4V 合金に比べ、Ti-15Zr-4Nb-(1～4)Ta 合金の酸化皮膜が強固で生体内での長期生体適合性に優れることがわかる。また、**図 I.14** に示すように、アノード分極電位差と酸化皮膜抵抗 R_P と静電偏差 CPS の変化が、Ti-15Zr-4Nb-1Ta 合金と Ti-15Zr-4Nb-4Ta 合金で同じ傾向を示すことから、酸化皮膜の特性は同等と判断できる。特に、GLP 下での試験費用は高額となり、動物愛護の観点からも、材料間の優劣が比較できる精度の高い代替試験法により、生物学的安全性の試験を必要最小限にすることが不可欠となる。

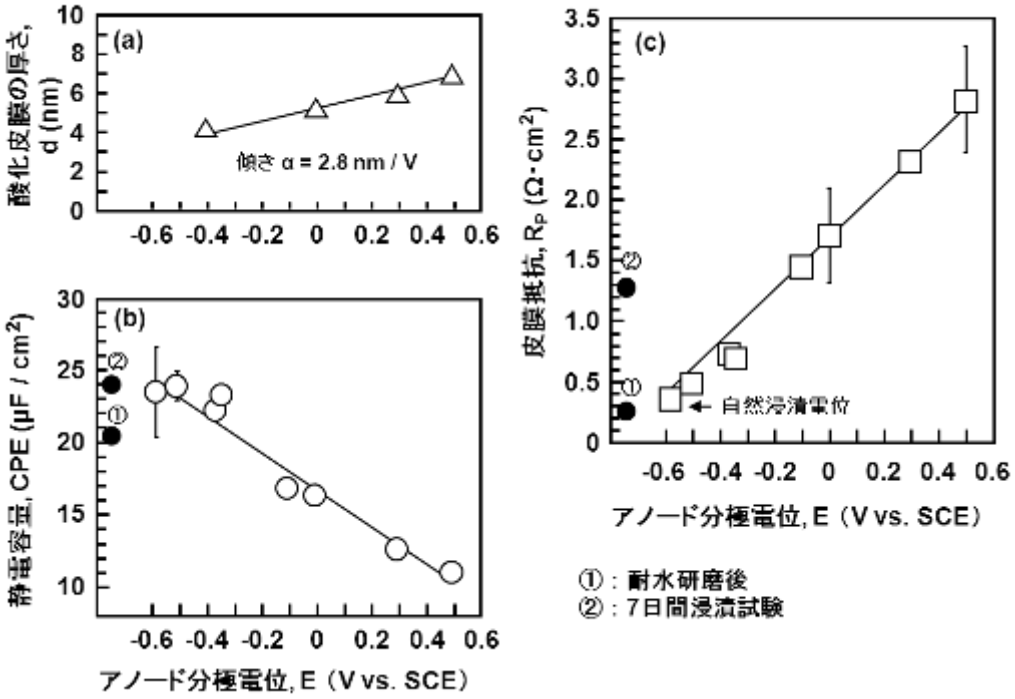


図 I.11 FE-TEM により測定された酸化皮膜厚さ、膜抵抗および静電容量のアノード分極電位による変化

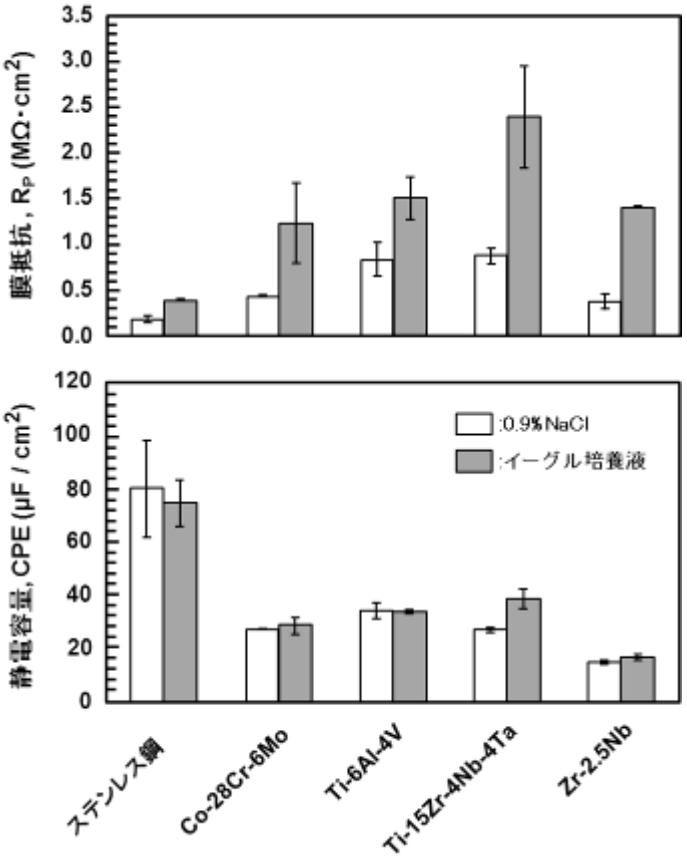


図 I.12　材料間の酸化皮膜抵抗と静電容量 CPE の比較

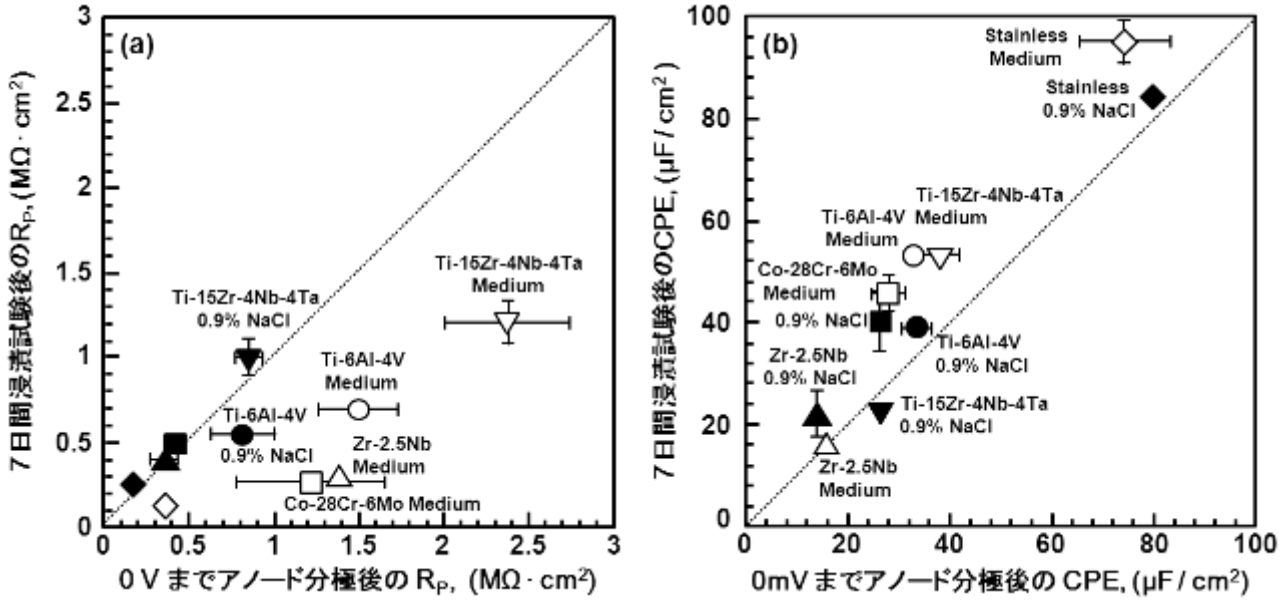


図 I.13　0 V vs. SCE までアノード分極試験後と 7 日間の溶出試験後の酸化皮膜抵抗 R_P と静電容量 CPE の比較

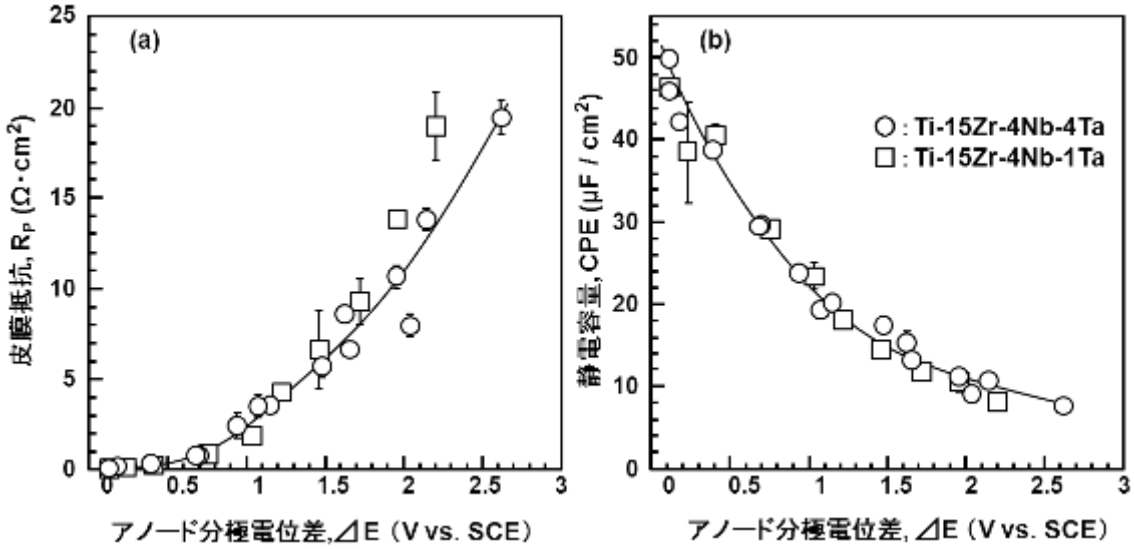


図 I.14　Ti-15Zr-4Nb-1Ta（□）と Ti-15Zr-4Nb-4Ta（○）合金の酸化皮膜抵抗及び静電容量 CPE の比較

【参考文献】

(1) N.T.C. Oliveira, A.C. Guastaldi: Electrochemical stability and corrosion resistance of Ti-Mo alloys for biomedical applications, Acta Biomaterialia, Vol. 5, No. 1, 2009, p. 399-405.
(2) X 線光電子分光法，日本表面科学会編，丸善株式会社，p. 13.
(3) ASTM F2384, Specification for Wrought Zirconium-2.5Niobium Alloy for Surgical Implant Applications.

(4) 板垣昌幸，電気化学インピーダンス法，丸善出版株式会社
(5) *S. Tamura, C.J. P*owell, D.R. Penn: Calculation of electron inelastic mean free paths, Surf. Interface Anal., Vol. 21, 1993, p. 165-171.
(6) 平成 24 年 3 月 1 日　薬食機発 0301 第 20 号「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」

関連通知

(1) 平成 16 年 11 月 15 日付け医療機器審査 No.19 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室事務連絡別添の「医療用具の製造(輸入)承認申請書における原材料記載について」
(2) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」
(3) 平成 17 年 2 月 16 日付け薬食機発第 0216003 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請書添付資料概要作成の手引きについて」
(4) 平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331038 号 厚生労働省医薬食品局長通知「医療機器の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」
(5) 平成 20 年 8 月 4 日 薬食機発第 0804001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」
(6) 平成 20 年 10 月 8 日 薬食機発第 1008001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「整形インプラント製品の承認申請に際し添付すべき臨床試験の試験成績に関する資料の取扱いについて」
(7) 平成 22 年 12 月 15 日 薬食機発第 1215 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 3) 整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標
(8) 平成 22 年 12 月 24 日 薬食機発第 1224 第 7 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」の一部改正について
(9) 平成 23 年 12 月 7 日 薬食機発第 1207 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「次世代医療機器評価指標の公表について」(別添 2) 整形外科用カスタムメイド人工股関節に関する評価指標
(10) 平成 24 年 3 月 1 日 薬食機発第 0301 第 20 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長通知「医療機器の製造販売承認申請等に必要な生物学的安全性評価の基本的考え方について」

関連する開発ガイドライン

(1) 体内埋め込み型材料分野（次世代（高機能）人工股関節）開発ガイドライン 2008
(2) 体内埋め込み型材料分野（ハイブリッド型人工骨・骨補填材）開発ガイドライン 2008
(3) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド骨接合材料）開発ガイドライン 2010
(4) 体内埋め込み型材料分野（カスタムメイド人工股関節）開発ガイドライン 2011

関連規格

(1) JIS G 4303, ステンレス鋼棒
(2) JIS G 4305, 冷間圧延ステンレス鋼板および鋼帯
(3) JIS G 4308, ステンレス鋼線材
(4) JIS G 4309, ステンレス鋼線
(5) JIS G 4314, ばね用ステンレス鋼線
(6) JIS G 4315, 冷間圧造用ステンレス鋼線
(7) JIS H 4600, チタンおよびチタン合金—板および条
(8) JIS H 4650, チタンおよびチタン合金—棒
(9) JIS H 4670, チタンおよびチタン合金—線
(10) ISO 5832-1, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 1: Wrought stainless steel
(11) ISO 5832-2, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 2: Unalloyed titanium
(12) ISO 5832-3, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 3: Wrought titanium6-aluminium 4-vanadium alloy
(13) ISO 5832-11, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 11: Wrought titanium6-aluminium 7-niobium alloy
(14) ISO 7153-1, Surgical instruments -- Metallic materials -- Part 1: Stainless steel
(15) ISO 5832-4, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 4: Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy
(16) ISO 5832-6, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 6: Wrought cobalt-nickel-chromium-molybdenum alloy
(17) ISO 5832-7, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 7: Forgeable and cold-formed cobalt-chromium-nickel-molybdenum-iron alloy
(18) ISO 5832-12, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 12: Wrought cobalt-chromium-molybdenum alloy
(19) ISO 5832-5, Implants for surgery -- Metallic materials -- Part 5: Wrought cobalt-chromium-tungsten-nickel alloy
(20) ISO 5834-1, Implants for surgery -- Ultra-high-molecular-weight polyethylene -- Part 1: Powder form
(21) ISO 5834-2, Implants for surgery -- Ultra-high molecular weight polyethylene -- Part 2 : Moulded forms
(22) ISO 13782, Implants for surgery -- Metallic materials -- Unalloyed tantalum for surgical implant applications
(23) ISO 21536, Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for knee-joint replacement implants
(24) ISO 21534, Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Particular requirements
(25) ASTM F1185, Standard Specification for Composition of Hydroxylapatite for Surgical Implants
(26) ASTM F560, Standard Specification for Unalloyed Tantalum for Surgical Implant Applications (UNS R05200, UNS R05400)
(27) ASTM F1108, Standard Specification for Titanium-6Aluminum-4Vanadium Alloy Castings for Surgical Implants (UNS R56406)
(28) ASTM A276, Standard Specification for Stainless Steel Bars and Shapes
(29) ASTM F67, Standard Specification for Unalloyed Titanium for Surgical Implant Applications (UNS R50250, UNS R50400, UNS R50550, UNS R50700)
(30) ASTM F75, Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6 Molybdenum Alloy Castings and Casting Alloy for Surgical Implants (UNS R30075)
(31) ASTM F90, Standard Specification for Wrought for Surgical implant Applications (UNS R30605)
(32) ASTM F136, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401)
(33) ASTM F138, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S31673)
(34) ASTM F139, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Sheet and Strip for Surgical Implants (UNS S31673)
(35) ASTM F620, Standard Specification for Alpha Plus Beta Titanium Alloy Forgings for Surgical Implants
(36) ASTM F621, Standard Specification for Stainless Steel Forgings for Surgical Implants

(37) ASTM F648, Standard Specification for Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants
(38) ASTM F799, Standard Specification for Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloy Forgings for Surgical Implants (UNS R31537, R31538, R31539)
(39) ASTM F1091, Standard Specification for Wrought Cobalt-20Chromium-15tungsten -10Nickel Alloy Surgical Fixation Wire (UNS R30605)
(40) ASTM F1314, Standard Specification for Wrought Nitrogen Strengthened 22Chromium-13Nickel-5Manganese-2.5Molybdenum Stainless Steel Alloy Bar and Wire for Surgical Implants (UNS S20910)
(41) ASTM F1472, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56400)
(42) ASTM F1350, Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5 Molybdenum Stainless Steel Surgical Fixation Wire (UNS S31673)
(43) ASTM F1537, Specification for Wrought Cobalt-28Chromium-6Molybdenum Alloys for Surgical Implants (UNS R31537, UNS R31538, and UNS R31539)
(44) ASTM F2083, Standard Specification for Total Knee Prosthesis
(45) JIS Z 2241, 金属材料引張試験方法
(46) JIS G 0577, ステンレス鋼の孔食電位測定方法
(47) TS T 0013, 数値シミュレーションによる金属製人工こ(股)関節大たい(腿)骨ステムの疲労強度評価方法
(48) JIS Z 2244, ビッカーズ硬さ試験－試験方法
(49) JIS Z 2245, ロックウェル硬さ試験－試験方法
(50) ISO 6475, Implants for surgery -- Metal bone screws with asymmetrical thread and spherical under-surface -- Mechanical requirements and test methods
(51) ISO 6892, Metallic materials-Tensile testing at ambient temperature
(52) ISO 9585, Implants for surgery -- Determination of bending strength and stiffness of bone plates
(53) ISO 7207-2, Implants for surgery - Components for partial and total knee joint prostheses -- Part 2: Articulating surfaces made of metal, ceramic and plastics materials
(54) ISO 21535, Non-active surgical implants -- Joint replacement implants -- Specific requirements for hip-joint replacement implants
(55) ISO 7206-1～8, Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses
(56) ISO 14242-1～7, Implants for surgery -- Wear of total hip-joint prostheses
(57) ISO 5838-1, Implants for surgery -- Skeletal pins and wires -- Part 1: Material and mechanical requirements
(58) ISO 8827, Implants for surgery -- Staples with parallel legs for orthopaedic use -- General requirements
(59) ISO 6507-1～4, Metallic materials -- Vickers hardness test
(60) ISO 14243-1, Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses -- Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with load control and corresponding environmental conditions for test
(61) ISO 14243-2, Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses Part 2: Methods of measurement
(62) ISO 14243-3, Implants for surgery -- Wear of total knee-joint prostheses -- Part 3: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with displacement control and corresponding environmental conditions for test
(63) ISO 14879-1, Implants for surgery -- Total knee-joint prostheses -- Part 1: Determination of endurance properties of knee tibial trays
(64) ASTM E8 / E8M, Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials
(65) ASTM F382, Standard Specification and Test Method for Metallic Bone Plates
(66) ASTM F384, Standard Specifications and Test Methods for Metallic Angled Orthopedic Fracture Fixation Devices
(67) ASTM F543, Standard Specification and Test Methods for Metallic Medical Bone Screws
(68) ASTM F2180, Standard Specification for Metallic Implantable Strands and Cables
(69) ASTM F366, Standard Specification for Fixation Pins and Wires
(70) ASTM E8/E8M, Standard Test Methods for Tension Testing of Metallic Materials
(71) ASTM F1800, Standard Test Method for Cyclic Fatigue Testing of Metal Tibial Tray Components

of Total Knee Joint Replacements
(72) ASTM F1223, Standard Test Method for Determination of Total Knee Replacement Constraint
(73) ASTM F1715, Standard Guide for Wear Assessment of Prosthetic Knee Designs in Simulator Devices
(74) ASTM F2025, Standard Practice for Gravimetric Measurement of Polymeric Components for Wear Assessment
(75) JIS T 0305, 擬似体液中での異種金属間接触腐食試験方法
(76) JIS T 0993-1, 医療機器の生物学的評価—第 1 部:評価および試験
(77) JIS T 0301, 金属系インプラント材料の細胞適合性評価方法
(78) TS T 0011, 骨組織の薄切標本の作製方法
(79) ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
(80) ISO 10993-2, Biological evaluation of medical devices -- Part 2: Animal welfare requirements
(81) ISO 10993-3, Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
(82) ISO 10993-4, Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood
(83) ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
(84) ISO 10993-6, Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation
(85) ISO 10993-7, Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
(86) ISO 10993-9, Biological evaluation of medical devices -- Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
(87) ISO 10993-10, Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
(88) ISO 10993-11, Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity
(89) ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials
(90) ISO 10993-13, Biological evaluation of medical devices -- Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
(91) ISO 10993-14, Biological evaluation of medical devices -- Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
(92) ISO 10993-15, Biological evaluation of medical devices -- Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
(93) ISO 10993-16, Biological evaluation of medical devices -- Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
(94) ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices -- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
(95) ISO 10993-18, Biological evaluation of medical devices -- Part 18: Chemical characterization of materials
(96) ISO 10993-8, Biological evaluation of medical devices Part 8: Selection of reference materials
(97) 平成 23 年 3 月 30 日付け薬食監麻発 0330 第 5 号「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」第 4 章 第 4 滅菌バリデーション基準
(98) 平成 23 年 11 月 9 日付け薬食機発 1109 第 1 号「医療機器のエチレンオキサイド滅菌残留物に関する日本工業規格の制定に伴う薬事法上の取扱いについて」
(99) 平成 19 年 6 月 12 日薬食機発第 0612005 号「医療機器の放射線滅菌の滅菌線量設定の根拠に関する基準について」
(100) 平成 19 年 6 月 12 日付け薬食監麻発第 0612008 号「医療機器の放射線滅菌バリデーションガイドラインの取扱いについて」
(101) ISO 11135, Medical devices -- Validation and routine control of ethylene oxide sterilization
(102) ISO 11137, Sterilization of health care products - Radiation
(103) ISO 14160, Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin. Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants
(104) ISO 11607, Packaging for terminally sterilized medical devices

(105) AAMI／FDS-1 TIR 27, Sterilization of health care products -Radiation sterilization-Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose-Method VD max

6. 英文版ガイドライン

「カスタムメイド骨接合材料の開発ガイドライン 2010」、「カスタムメイド人工股関節の開発ガイドライン（案）」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版（暫定版）を作成した。

－－－

Ｖ－１－４　ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

1. 当該技術分野の概要

現在までに、手術ロボット、手術マニピュレータ、手術ナビゲーションシステムなどの「ナビゲーション医療分野」の医療機器に関しては、諸外国においては規格やガイダンス、承認基準類は存在しない。また、これらに関する国際規格も存在しない。我が国のナビゲーション医療分野ガイドライン（以下、本ガイドライン）が、公的に定められた唯一のガイダンス文書である。

その意味で本ガイドラインは意義深い物であるが、これを活用して我が国初の新しい医療機器システムの迅速な製品化につなげるには、ガイドラインを up-to-date なものにするため情勢変化に対応すると共に、新しく考案されたシステムに特化した個別ガイドラインを充実していくこと、学会などと連携して環境整備をはかる必要がある。次世代人工心臓ガイドラインなど実際に製品化と開発・審査の迅速化に寄与した成功例が出てきたことで、役に立つガイドラインの条件についても新しい知見が得られている。

また、国際的にもこの分野での規格化の動きがあることから、世界で最初にガイダンス文書を整備した我が国が規格化に貢献していくことは責務であり、また国益にもかなうことである。

これらを踏まえて、ナビゲーション医療分野 手術ロボット開発 WG（本 WG）を組織して本ガイドラインの改定と拡張をはかることとする。

2. ガイドライン策定の動機と意義

1) ナビゲーション医療分野の共通部分ガイドラインを 2008 年に発行して以来、手術ロボットの薬事承認と「その次」を目指した研究開発の本格化、関連する規格化の動き、関連する開発ガイドライン、評価指標[1]の新規作成などの情勢変化があり、本ガイドラインの内容を改訂・強化する必要がある。
2) NEDO プロジェクトなど、新たな技術とその応用システムの開発が進んでいる。これらの開発を促進する医療機器ガイドラインが待たれる。

このような背景を踏まえて、既存の共通部分ガイドラインの改定と、近年中に臨床移行や薬事申請が見込まれる新開発の機器を対象とする開発ガイドラインを作成することとした。

3. WG の活動目標

本 WG では、昨年度の検討結果を踏まえ、かつ内外の動向を踏まえて、以下につきガイドライン化を検討することとなった。

1) 既出のナビゲーション医療開発ガイドラインの更新。具体的には、

[1] 本報告書においては、医療機器開発ガイドライン（経済産業省策定）と次世代医療機器評価指標（厚生労働省策定）の両方を指して「医療機器ガイドライン」と総称する。なお、厚生労働省の策定する評価指標を審査ガイドラインと呼ぶことがあるが、審査ガイドラインは別のものを指すので誤用である。本来の審査ガイドラインについては下記を参考。http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iryokiki/guideline/iryokikiguideline4.html

共通部分ガイドライン

- 「トレーニングシステム開発ガイドライン」を引用し、これを統合したユーザビリティデザイン、マニュアル作成、臨床研究参加者へのトレーニングを含む試作段階からのライフサイクルプロセスを考慮する事を求める。
- 「ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保ガイドライン」を引用し、位置性能の表記とディペンダビリティを考慮する事を求める。
- 「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」などを引用し、ソフトウェアの設計開発のライフサイクルを考慮する事を求める。
- IEC 60601-1 における安全達成の基本となっている、基礎安全(basic safety)と基本性能(essential performance)、単一故障状態を想定した安全方策の導入などの観点から全体の記述を見直す。
- 滅菌洗浄性に関する記載を具体化し、試験評価方法の一例を示す。

2) 臨床導入が始まろうとしている新技術への対応。具体的には、

- 力覚フィードバック技術
- 冗長自由度の制御技術

に関する技術的なガイドラインを作成する。

3) 臨床導入が始まろうとしているシステムへの対応。具体的には、シングルポート手術に対応するシステムに関する開発ガイドラインを作成する。

4. ナビゲーション医療分野　医療機器ガイドラインのこれまでの経緯

医療機器ガイドライン事業は経済産業省と厚生労働省の共同事業として 2005 年度から開始された。「ナビゲーション医療分野」は同年より編集作業が開始され、2011 年度までに、開発ガイドラインとして 4 通、評価指標として 4 通の医療機器ガイドラインが発出されている（以下）。

- 共通部分開発ガイドライン 2008[(1)]
- 骨折整復支援システム開発ガイドライン 2008[(2)]
- 脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム開発ガイドライン 2008[(3)]
- 位置決め技術/ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関する開発ガイドライン 2010[(4)]
- 骨折整復支援装置に関する評価指標[(5)](2010 年)
- 関節手術支援装置に関する評価指標[(6)](2010 年)
- 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標[(7)](2010 年)
- コンピュータ診断支援装置に関する評価指標[(8)](2011 年)

また、2011 年のガイドライン化を目指して、以下のワーキンググループが活動している。

- ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG[(9)]
- 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG[(10)]

共通部分開発ガイドラインは、この中で最も早期の 2008 年 6 月に公表されたものであり、そ

の後幾つかの情勢変化が生じている。また、記述をより具体的にして新規参入者などが開発を進めやすくする工夫が必要な部分がある。以下に、それらについて挙げていく。

5. 情勢変化

5.1 手術ロボットの普及

本格的な手術マニピュレータシステムとして、da Vinci サージカルシステムが 2009 年に薬事承認され、2012 年からは前立腺切除術を対象に保険適用となった。

承認後 2 年余りで国内の導入台数は 30 台近くに達した。これにより、国内の医療機関で、国内の医療スタッフによる、国内の医療事情におけるロボティック手術の様々な経験に基づくノウハウを集める環境ができつつある。これを元に、より現場のこまかい要望に応えることのできる研究開発が可能になるはずである。

そこで、国内でのロボティック手術の現場経験とそれに基づくアイディアを抽出する。

5.2 新しい関連規格・医療機器ガイドライン

共通部分開発ガイドラインが編集された 2008 年以降に発行された重要な規格や医療機器ガイドラインを調査した。

5.2.1 ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）

ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）開発 WG では「トレーニングシステム開発ガイドライン」案を策定した（現在、公開に向けて調整中）。同ガイドラインは、「医療機器のトレーニングを設計するための指針」、すなわちトレーニングの設計方法に関するガイドラインである。

トレーニングの設計に当たっては、その医療機器の使用目的や、誰がどういう順番でどう操作するか、設置や撤去の順番、メンテナンスの担当者などを細かく決めていく必要がある。すなわち、トレーニングの設計とは、その機器のマニュアル作成の作業とほぼ同等である。さらに、機器を使いやすくしていくプロセス、ユーザビリティエンジニアリングプロセスと同等である。

IEC 60601-1-6 ではユーザビリティエンジニアリングプロセスは、リスクマネジメントプロセスの一要素であると位置づけており、リスクマネジメントの臨床研究への導入について述べた共通部分ガイドラインの中に含まれる。

共通部分ガイドラインでは、厳密なリスクマネジメントプロセスが、大学など研究教育機関では運用が容易でないこと、ISO 14971 プロセスを有する企業であっても初期的な検討段階からこれを厳密に行うことは合理的でないことを述べ、遅くとも臨床研究に供する試作機の設計開発段階から導入すればよいこととしている。

また同ガイドラインは、臨床研究の特徴として、最初はその機器の開発の初期、企画検討の段階からプロジェクトに参加している医師などごく少数のユーザーに限定される事を述べている。この場合、企画段階から参加している医師はその試作機の目的や能力、その限界などもよく理解していると期待できる。彼らに対して、その他の一般ユーザ（医師）と同じトレーニング教程を課す意味は薄いと考えられる。

すなわち、トレーニング開発プロセスに置いても、最初の臨床研究から厳密なユーザビリティエンジニアリングプロセスを運用するには及ばず、他のリスクマネジメントプロセスと同様に遅くとも臨床研究に供する試作機の設計開発段階から導入すればよいと言えると予想される。

これらを含めて、研究開発プロセスをユーザビリティエンジニアリングプロセスの観点でいくつかのフェーズに分けて運用することが合理的と考えられる。

5.2.2 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

コンピュータ診断支援(CAD)は、CT 装置などで得た画像から、がん病巣部などを検出してこれを診断する補助を行う、画像認識ソフトウェアを核とするシステムである。画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG では、CAD(コンピュータ診断支援装置)の開発ガイドラインの策定、医療機器におけるソフトウェアの在るべき姿を検討することを目的としている。

ナビゲーション医療分野の立場からは、CAD ソフトウェアは「自律度(Degree of Autonomy, DoA)」の高いシステムという点が注目される。現在 ISO/IEC で検討中の医療ロボット安全性規格では、DoA の高いロボティック医療機器がその対象となる。CAD ソフトウェアは当然、ロボティック機器ではないが、DoA という観点ではその本質は共通である。ソフトウェア的に実現される機能の妥当性や安全性をどのように評価するかの基本的な考え方は、ソフトウェア的に制御されるロボティック機器、特に冗長自由度機能の制御や力覚フィードバック制御などに適用できる可能性がある。

高い DoA を有するシステムでは、その動作を固定された仕様にがんじがらめにすることは意味を持たない。一定の「裁量幅」を機械に与えて、その範囲内で動作すること、ヒトの予想を外れる動作が受容できるリスクの範囲内であることを担保することが求められる。評価試験で全ての起こりうる状態を再現することは不可能であることから、worst case シナリオに基づいて、それでも受容できるリスクの範囲内にコントロールできる事を示すのが合理的と考えられる。その様な再現試験の設定の仕方について、若干の例を示して考える。

5.3 滅菌洗浄性

共通部分ガイドライン 2008 では、滅菌洗浄性については規格に沿って試験を行うことなどいくつかの原則を示したに留まり、具体的にどのような評価試験を行うべきなのか、評価試験のクライテリアや、それをパスするためにどのような設計上の留意点を勘案すべきであるかは述べられていない。

洗浄性評価については、ISO 15883 シリーズ, AAMI TIR 12:2010[(11)]の他、医療機器学会のガイドライン[(12)]がある。同ガイドラインでは、一般的な鋼製小物器具を対象に、機材に残留するタンパク質の許容量として 200μg（注：濃度や重量比などでなく、器具１個についての総残留量として規定される）、目標量を 100μg 以下としている。しかしここで対象とされる鋼製小物は鉗子等の表面を容易にブラシなどで洗浄できるものであるのに対し、ロボットハンドにはブラシが入らない入り組んだ内部構造のものが多数ある。内部構造に着目した研究として平岡らの論文[(13)]があるが、これも内視鏡チャネルのような筒状の単純だが長い形状で、ブラシが使えるものが想定されている。内部にカムや歯車、ベアリングやプーリ、編み線からなるワイヤが複雑に組み合わさ

れ、相互の接触状態が動作によって変わったり、奥の方に引き込まれてしまう機械部品の洗浄に関しては、単純な問題とは言えない。

飯田らは、ロボットハンドの模型を多数試作して血液汚れの残留量を計測して、洗浄条件によっては上記の許容量を超える残留タンパク質が検出されることを示した。(14)

ロボットハンドなどの洗浄方法の決定とそのバリデーションの方法は確立していない。今後、以下を含めて試験方法などを検討していく。

- 可動部を動かしながら洗浄する必要はあるか？
- 許容される残留物の量。総量？単位体積あたりの量？
- 試験方法は、ISO あるいは AAMI 規格で良いか？

参考：da Vinci サージカルシステムでは、以下のプロセスを指定している。(15)

1. 通常の流水下のブラシ洗浄（表面）
2. フラッシュポートからの加圧水によるフラッシュ(30 psi 以上、20 秒以上)。
3. 酵素洗剤と超音波洗浄器による洗浄（45℃、15 分以上）
4. 再度流水下のブラシ洗浄
5. 乾燥
6. 蒸気透過性中性潤滑剤による潤滑
7. 蒸気滅菌（132℃／4 分）

5.4 新たな技術動向

既に製品化している手術ロボットには見られない技術についても、開発が進み、臨床研究レベルに達しつつある。それらの技術について、基礎安全・基本性能の観点で技術の分類を行い、単一故障状態や予見可能な誤使用を含めてリスク管理上のポイントをまとめる。

本年度は以下の技術について検討を行った。これらはいずれもソフトウェア的な機能に依存するので、基本性能の課題としてそのリスクマネジメントを行う必要がある。

5.4.1 力覚フィードバック技術

力覚フィードバックは、da Vinci サージカルシステムでは機能を無効にしてある技術である。力覚がマスターコンソールに呈示されれば、縫合糸にかかる張力、組織に加えている圧迫力、組織を剥がす際の感覚などが伝わり、過大な力を加えることがないと期待できる。一方、力覚フィードバック制御は、複雑な制御理論、多くのセンサ類、アクチュエータの正常動作に依存することとなり、単一故障状態でも医師が適切にトラブルをマネージメントできるかどうかが問題となると予想される。

しかし、力覚フィードバックを実現する技術には複数の方法があり、その複雑さや前提とする条件が異なる。

5.4.2 冗長機構の制御技術

6 次元以上の自由度構成を持つ機構をここでは冗長機構と呼ぶことにする。物体の位置と方向

を規定するには 6 次元のパラメータが必要であり、またエンドエフェクタ座標系をロボットの関節座標系の座標変換で表す場合に、その関節座標値（関節の角度など）を連立方程式の解として一意に求める（逆運動学の解を求める）ことができるのは、機構の自由度が 6 自由度であることが必要条件である。冗長機構では、逆運動学の連立方程式だけでは未知数の数に比して方程式の数が足りない。よって、それを補う別の式を追加する必要がある。この式は制御則を追加することになるので、その制御則の妥当性が問題となる。

5.4 新たな応用システム／新たな手術手技

既に製品化している手術ロボットシステムでは実現できない新たな手技を提供するシステムも続々と考案されている。本年度はその中から、NEDO プロジェクトを始め、内外で開発が進んでいる以下につき、検討を行った。

5.5.1 シングルポート内視鏡手術用システム

シングルポート内視鏡手術は、単孔手術とも呼ばれる。呼び方により、指す手技が厳密には異なるが、ここでは従来の内視鏡下手術が複数のポートを用いるのに対し、一つのポートから全ての器具と内視鏡を挿入して操作する手術を想定している。

ポートを一つとすることで、切開の数は一つだけとなり、侵襲がより小さく、また術後の傷跡も少なくなる。ポートは臍部に設けるため、目立つ傷跡は残らない。

ただし、全ての器具が同じポートから挿入されるため、器具の間の輻輳角が殆ど取れない。このことが処置部にて左右に動かす操作を困難とするため、難しい手術となる。

これを解消するため、企業を含む多くの研究開発がなされている。いずれも、内視鏡を中心に、左右に小型の鉗子を張りだすことができる構造となっている。

これらのシステムにつき、単一故障状態、予見可能な誤使用を想定して、生じうるハザードとそのリスクマネジメントについて検討して、設計上の指針とリスクマネジメントの雛形を提供する。

5.6 国際的な動向

本ガイドラインの守備範囲とするナビゲーション医療分野の機器に関しては、諸外国においては規格やガイダンス類は存在しない。また、これらに関する国際規格も存在しない。我が国の本ガイドラインが、公的に定められた唯一のガイダンス文書である。

一方、ナビゲーション医療分野のなかでも手術マニピュレータの市場規模の成長が著しいほか、ロボット技術の伸展に伴い、手術マニピュレータ以外にもロボット的な機器が医療応用されるようになってきた。これに伴い、医療ロボットに関する国際規格を策定する動きがでている。

また、海外での医療機器規制、特に欧州の医療機器指令の改定により、機械指令との関係を理解する必要性が生じている。

5.6.1 IEC TC62/SC62A, ISO TC184/SC2 による medical robot safety 規格化の動き

2010 年までに ISO TC184/SC2 では、機械安全体系(ISO 12121)の C 規格として ISO 10218-1:2006（産業環境下のロボットの安全規格）を策定し、また ISO 13842（非医療パーソナ

ルケアロボット安全規格）の審議を進めてきた。SC2 ではこれらの議論を担当してきた WG7 から、medical robot の議論を切り離す目的で study group を組織してきた。2011 年 1 月には同 SG から、IEC に対して医用電気安全規格 60601-1 の一部として合同 WG (JWG)を設置するように働きかけて、その投票が IEC で開始された。

その結果、2011 年 6 月に IEC と ISO の合意の元に JWG9 が組織され、活動を開始した。

現段階では、medical robot と degree of autonomy (DoA)の定義に関する議論がその中心となっている。特に、DoA の高いロボティック機器が今後の規格化の中心になると予想される。これは、DoA が低い機器は既存の規格で十分にカバーされていて、新たな規格を策定する意義を見いだせないと予想されることによる。現在承認されている手術ロボットを含めて、医療ロボットは当分は DoA が低い状態で実用化すると考えられていることから、当面はインパクトは低いと考えられるが、将来の開発競争を左右する可能性がある。

本 WG での懸念は、現状では応用が殆ど始まっていない技術についてそのハザードなどを予想して規格を作ることで、規格の内容が必要十分の範囲を外れる可能性があることである。本 WG では、JWG 国内委員会と連携して、同規格が将来の技術の阻害要因とならないように規格の内容をリードする。

6. ガイドラインの検討過程

6.1 第 1 回開発 WG 委員会概要

(1) 開催日時　平成 24 年 2 月 14 日　17:00～19:05

(2) 開催場所　オフィス東京（東京都中央区）

(3) 出席者

委員：伊関 洋、池田 徳彦、大西 公平、中島 淳、藤江 正克、森川 康英
経済産業省：村上 一徳、高田 優
国立医薬品食品衛生研究所：植松 美幸
早稲田大学：小林 洋
産業技術総合研究所：槙田 洋二
事務局：鎮西 清行、山下 樹里、鷲尾 利克、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1: ナビゲーション医療（手術ロボット）　開発 WG 委員　名簿
資料 2: ナビゲーション医療分野　開発ガイドライン WG　H22－23 活動について
資料 3: 医療機器ガイドラインとは
資料 4: ナビゲーション医療分野　開発ガイドライン
資料 5: 内視鏡下手術支援システムの研究開発プロジェクト
資料 6: 単孔式手術用アクチュエータ駆動術具
参考資料 1: ナビゲーション医療分野（ナビゲーション医療分野共通部分）開発ガイドライン

2008

参考資料 2: ナビゲーション医療分野（骨折整復支援システム）開発ガイドライン 2008

参考資料 3: ナビゲーション医療分野（脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム）開発ガイドライン 2008

参考資料 4: ナビゲーション医療分野　位置決め技術　ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関する開発ガイドライン 2010

参考資料 5: ナビゲーション医療分野　トレーニングシステム開発ガイドライン 2010（案）

(5) 議事概要

- 委員の紹介
  各委員の紹介を行い、委員同士の話合いで伊関委員が座長に選出された。
- 今年度の開発ガイドライン作業の概要とスケジュール
  事務局より活動目標のたたき台を説明した。
- これまでのナビゲーション医療分野開発ガイドラインの概略
  新しく委員に就任された先生がいらっしゃることから、ガイドライン事業の概要、これまでに公表された開発ガイドラインの内容の概要につき紹介された。
  また、公表準備中のトレーニングシステム開発ガイドラインが、今般のガイドライン改定作業で重要な要素となることから、その詳細について紹介され、臨床研究でのトレーニングなどのありかたにつき議論した。
- カフィードバック技術
  NEDO プロで開発されたカフィードバック技術につき、大西委員から紹介された。想定される単一故障状態に対して、それが基礎安全を満たしていることが議論された。
- まとめ
  事務局から報告書の構成案が示され、これについて分担して資料を集めることを確認した。

6.2 第 2 回開発 WG 委員会概要

(1) 開催日時　平成 24 年 3 月 2 日　15:00～17:00

(2) 開催場所　オフィス東京（東京都中央区）

(3) 出席者

委員：伊関 洋、池田 徳彦、大西 公平、中島 淳、高橋 誠也、森川 康英、
小林 洋（藤江 正克委員代理）

経済産業省：村上 一徳

医薬品医療機器総合機構：水上 良明

産業技術総合研究所：槙田 洋二

事務局：鎮西 清行、山下 樹里、鷲尾 利克、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1: 第 1 回ナビゲーション医療分野ガイドライン WG　議事録(案)

資料 2: 「ナビゲーション医療分野」開発 WG

資料 3: 報告書目次構成案

資料 4: Da Vinci システムの使用経験より

(5) 議事概要

- 報告書及びガイドライン案の骨子につき、以下の議論を行ない、執筆担当者を割り振った。
- 最近のナビゲーション医療分野の各医科における動向
  泌尿器科ではロボット手術が普及しつつあるが、他の科ではまだ研究段階であること、いわゆる外科以外にも、内科や歯科などでこれまで手術と呼ばれなかった手技にもナビゲーション医療がポテンシャルを持っていることなどが議論された。
- 手術ロボット使用経験
  また、手術ロボットの使用経験にもとづく技術課題が池田委員から紹介された。この中では「最初は無くてもできるつもりの医師が、一度これを使って手術すると、もう以前の手術には戻れない」など数値的な性能や安全指標では測れないアドバンテージがあることが紹介された。
- 最近のナビゲーション医療分野の技術の動向
  NEDO プロで採用された冗長自由度制御技術につき高橋委員から紹介された。これの基礎安全・基本性能につき議論した。
- 基礎安全と基本性能
  IEC60601-1 で用いられている基礎安全・基本性能の概念について事務局から紹介された。「基本性能は医療のコンテクストに左右される」ことが、ナビゲーション医療でどのように影響するかなどにつき議論した。
- ロボットハンドの滅菌洗浄性
  ロボットハンドの模型を用いて、通常の洗浄を行った後の血液汚れの残留が検出されたことを事務局が紹介し、今後検討を深めていくことを確認した。
- 総括
  来年度も本 WG の活動を続けていくこと、学会での活動を活用することで認識が一致した。

7.まとめと今後の進め方

当該分野は、da Vinci サージカルシステムの普及をうけて、「da Vinci 後」の探索が本格化している。その有力な候補が、シングルポート手術などの内視鏡外科の新たな手技のための新たなツール、力覚フィードバック技術など da Vinci サージカルシステムが持たない機能（技術）であると考えられる。我が国でもこの分野の開発が進んでいる。

それら次世代のナビゲーション医療の技術についてガイドライン化を進める。ガイドライン策定にあたっては、審査 WG、関連学会との連携と問題意識の共有を高めること、そして国際戦略

としては、 ISO/IEC 議論をリードする内容とバックデータ・資料の収集を進めていく必要がある。

8. 参考文献

(1) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野（共通部分）開発ガイドライン 2008.
(2) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野（骨折整復支援システム）開発ガイドライン 2008.
(3) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野（脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム）開発ガイドライン 2008.
(4) 医療・福祉機器産業室, ナビゲーション医療分野 / 位置決め技術 / ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質田んぼに関する開発ガイドライン 2010.
(5) 薬食機発 0118 第 1 号, 骨折整復支援装置に関する評価指標. 2010/01/18;
(6) 薬食機発 0118 第 1 号, 関節手術支援装置に関する評価指標. 2010/01/18;
(7) 薬食機発 0528 第 1 号, 軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標. 2010/05/28;
(8) 薬食機発 1207 第 1 号, コンピュータ診断支援装置に関する評価指標. 2011/12/07;
(9) 産業技術総合研究所, 平成 21 年度 医療機器開発ガイドライン策定事業 事業報告書 / ナビゲーション医療分野（トレーニングシステム）. 産業技術総合研究所, 2010, 2010/03/31
(10) 産業技術総合研究所, 平成 21 年度 医療機器開発ガイドライン策定事業 事業報告書 / 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）. 産業技術総合研究所, 2010, 2010/03/31
(11) AAMI Technical Information Report / Designing, testing and labeling reusable medical devices for reprocessing in health care facilities: A guide for medical device manufacturers. 2010, 2010/09/07
(12) 小林 寛伊他, 鋼製小物の洗浄ガイドライン 2004. 日本医科器械学会, 2004;
(13) 平岡 康子, 市川 ゆかり, 管腔器材を用いた各種洗浄法の判定. 環境感染誌, 2010; 25(4):206-10
(14) 飯田 博紀, 鎮西 清行, 山内 康司, 手術ロボットハンド部の洗浄性を定量する評価実験. 2011; 13(3): 374-5
(15) EndoWrist Instruments Instructions for Use. Intuitive Surgical,

Ｖ－１－５　テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ）

1. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」の概要

本「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」は、経済産業省の委託事業として独立行政法人産業技術総合研究所が実施したものである。企業に対しては円滑な開発を進めるような情報を発信し､審査機関に対しては迅速な審査を進めるような情報を発信するため、経済産業省と厚生労働省が連携してガイドライン策定事業を進めている。それぞれの省から委託を受けた研究所（経済産業省は産業技術総合研究所、厚生労働省は国立医薬品食品衛生研究所）は、それぞれ開発ガイドライン案、評価指標案という形で提言を出し、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から通知という形で公表される。

本「テーラーメイド医療用診断機器分野」は、診断用DNAチップを主体にしたテーラーメイド医療用診断機器を対象に開発ガイドラインを策定する事業である。本分野は、第4回次世代医療機器開発ガイドライン検討委員会（経済産業省）と次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）の合同による検討会（合同検討会）において新たな検討分野として追加され、平成18年度より事業を開始した。診断用DNAチップに関するガイドライン（DNAチップ開発ガイドライン2007）は最初に公表されたガイドラインのひとつで、平成19年5月に公表された。これまでに、平成18～19年度、平成21～22年度に事業を行い、平成23年度は平成22年度の継続として事業を進めた。昨年度の本事業では遺伝子発現解析用DNAチップに関するガイドライン案をまとめた。全体の概要は、2007年版のガイドラインを参考に、測定装置、評価法、標準物質に分けて検討し、遺伝子発現解析版に修正した。

本年度は、MAQC-Ⅱの報告を基にした予測モデルに関する検討項目と SPIDIA の中間報告を基にしたプリアナリシスに関する項目を中心に、昨年度の改訂版の作成を行った。また、遺伝子診断用 DNA チップに関する最新情報を得るために、国内外の開発動向に関する話題提供を受け、さらに、詳細な情報を得るために、企業ヒアリングによりその必要性や各国のガイドラインや国際標準などについて調査を委託し、最新情報を得た。また、本年度ガイドライン策定に必要な情報として、FDA 資料や SPIDIA ニュースレターの翻訳資料を作成し、DNA チップに関するアプリケーションと信頼性の評価例をいくつかの化学物質について試験を行った。

これらの情報をもとに、開発ワーキンググループ委員会で、「概要」、「測定装置」、「評価法」、「標準物質」に分けてガイドラインの検討を行い、検討結果を「遺伝子発現解析用 DNA チップ　開発ガイドライン（改訂版）2011」としてまとめた。

今後は、JIS や ISO などの基準の検討など、ガイドラインの普及活動を行うことでガイドラインの有用性の理解を広める活動が重要になる。また、テーラーメイド医療機器としては DNA チップ以外の遺伝子診断装置が存在していることから、本事業の成果が遺伝子診断装置やその検体調製装置など、多くの関連する医療機器にも活用されることを期待したい。また、本ガイドラインが、工業会・企業における効率的な機器開発に貢献し、審査機関においては迅速な承認審査に寄与し、学会においても研究開発などに有用な情報源となることを真に期待したい。

2. 「テーラーメイド医療用診断機器分野」におけるガイドライン策定の意義

2.1 背景と経緯

本事業の正式名称は「医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業」で、経済産業省の委託事業として独立行政法人産業技術総合研究所が実施したものである（参考資料 3 参照）。本事業は平成 17 年度から本年度まで継続して行われている。事業の対象となる医療機器として、手術ロボット、人工心臓、人工関節、再生医療、DNA チップなどの分野がある。診断用の医療機器の開発から臨床導入までの時系列で、企業に対しては円滑な開発を進めるような情報を発信し、審査機関に対しては迅速な審査を進めるような情報を発信するため、経済産業省と厚生労働省が連携して本事業を進めている。

本開発ガイドライン策定事業の目的は以下のように要約できる。

(1) 迅速な審査を可能とする審査ガイドライン（ガイダンスなども含む）に対して、技術情報、評価方法、評価物質などを提供する。
(2) 円滑な開発や承認申請を可能とする手引き（手引き書、解説書）を提示し、必要に応じて JIS 提案、基準物質や試験方法を提案して手引き書に加味する。
(3) 企業における開発の指針になるような開発ガイドラインを策定する。

それぞれの省から委託を受けた研究所（経済産業省は産業技術総合研究所、厚生労働省は国立医薬品食品衛生研究所）は、それぞれ開発ガイドライン案、評価指標案という形で提言を出し、経済産業省から開発ガイドライン、厚生労働省から通知という形で公表される。本分野は、第４回次世代医療機器開発ガイドライン検討委員会（経済産業省）と次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）の合同による検討会（合同検討会）において新たな検討分野として追加され、平成 18 年度より事業を開始した。診断用 DNA チップに関するガイドライン（DNA チップ開発ガイドライン 2007）は最初に公表されたガイドラインのひとつで、平成 19 年 5 月に公表された。厚生労働省からは、平成 20 年に診断用 DNA チップに関する評価指標として医療機器審査管理室長通知が通達された。

2.2 本ガイドライン事業について

本分野における開発ガイドライン策定事業は、診断用 DNA チップを主体にしたテーラーメイド医療用診断機器を対象に開発ガイドラインを策定する事業である。これまでに、平成 18～19 年度、平成 21～22 年度に事業を行い、平成 23 年度は平成 22 年度の継続として事業を進めた。

遺伝子診断用 DNA チップとしては、薬剤代謝能に関係する多型を判定することで患者に投与する薬剤の代謝速度を診断する「遺伝子多型検定用 DNA チップ」と、例えばがん細胞における遺伝子発現を解析することで原発がんや悪性度・進行度の判定や薬剤抵抗性の判定などをもとに診断を行う「遺伝子発現解析用 DNA チップ」に大きく分けることが出来る（図「遺伝子診断用 DNA チップ」参照）。前者は、2004 年（平成 16 年）にロッシュモレキュラーダイアグノスティックス（ロッシュ）社が薬剤代謝能判定用 DNA チップ（商品名：AmpliChip CYP450）があり、診断用 DNA チップとして初めて米国 FDA（アメリカ食品医薬品局）の承認を得た。一方、後者は、Agendia 社の乳癌転移リスク評価のための DNA チップ（商品名：MammaPrint）があり、2007 年（平成 19 年）2 月に米国 FDA により IVDMIA（In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay：体外診断用複数指標測定法）として承認された。

このような背景のもと、平成 18 年度には、各学会、企業、大学・公的研究機関を代表して合計 7 名の委員により検討を行い、開発ガイドライン案を策定し、合同検討会と経済産業省の承認を経て、平成 19 年 5 月に「DNA チップ開発ガイドライン 2007−遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップに関して−」の公表に至った。

遺伝子診断用 DNA チップ

遺伝子型判定用 DNA チップ

・遺伝子型判定を行う　　DNA チップ
・薬剤耐性遺伝子の多型判定（　　2009　年薬事承認）
・ウイルスの遺伝子型判定（　　2009　年薬事承認）
・多くの場合、一度判定すると再検は不必要
・がんの遺伝子型判定にも利用可（開発段階）

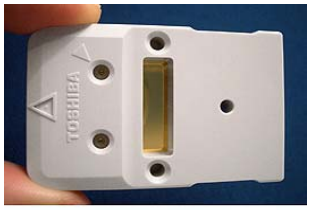
特徴

遺伝子発現解析用 DNA チップ

・遺伝子の発現解析を行う　　DNA チップ
・乳がんの転移リスク判定など（　　FDA 承認）
・経過判定など何度も使用する
・ IVDMIA（体外診断多変指標測定）として有効
・がんの遺伝子発現解析に特に有効

技術・製品例

東芝：蛍光色素を用いない電流検出型　　DNA チップ



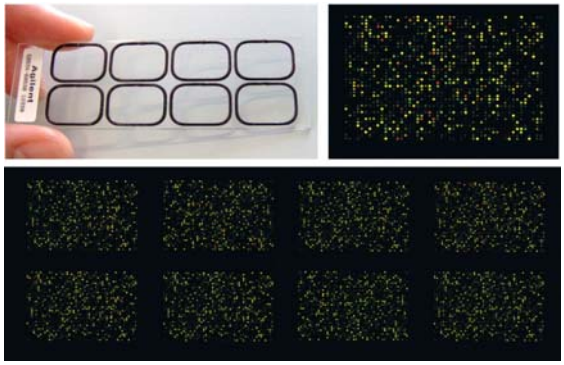
DNAチップカセット


医療用DNA検査装置

「 ヒトパピローマウイルス型判別用DNAチップ　　の薬事申請について」（　2007　年6 月15 日、東芝ホームページより）
（内容）第一化学薬品株式会社、株式会社東芝、東芝ホクト電子株式会社は、共同で開発を進めてきたヒトパピローマウイルスを型判別するDNAチップの体外診断用医薬品の製造販売承認申請を行った。

MammaPrint　（蘭国　Agendia　社）

・細胞周期、浸潤、転移、血管新生などに関わる遺伝子 70 個を同時に測定し、特別のアルゴリズムを用いて、遠隔転移リスクをスコアで示す。



平成 19 年度は、開発ガイドライン普及活動として、内容に対する企業の理解を深め、また開発への利用を促すために、標準化の活動を進めた。具体的には、大学、国立研究機関、企業並びに経済産業省関連部署及び標準関連団体から診断用 DNA チップの開発、研究、知財、規格、あるいは、行政にかかわる専門家が参加する委員会を開いて標準仕様書（TS）原案の検討と作成を行った。

その間、我が国においても国内外の企業から遺伝子型検定用 DNA チップの薬事承認申請及び厚生労働省による承認が続いたことから、ガイドラインの策定は現実的に薬事申請と歩調を合わせて進んだ。

さらに、もう一つのタイプの遺伝子発現解析用 DNA チップに関しても薬事申請の動きがあり、また、それ以外の IVDMIA の薬事申請も今後進められると考えられることから、平成 21 年度に、新たに遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドライン策定事業を開始した。平成 22 年度は、平成 21 年度から継続してガイドライン策定事業を行ない、「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2010」を策定した。その間、次項で示すような新しい動きがいくつか見られたため、平成 23 年度も事業を継続し、修正が必要な項目に関して議論を行い、「遺伝子発現解析用 DNA

チップ開発ガイドライン（改訂版）2011」を策定した（参考資料 4 参照）。

2.3　遺伝子診断に関わるガイドラインの現状について

遺伝子診断に関わるガイドラインなどの規制や標準化などの動向は、ここ数年新たな展開を見せている（図「ガイドラインに関連する活動」参照：詳細は「3.3　委託調査」参照）。もともと DNA チップに関するガイドラインは、ゲノム情報の申請データが増えたのでそのデータの中でも重要であるが複雑な DNA チップに関するデータのサブミッションの形式や基準などが必要になったという理由が背景にある。薬事申請が国外で進み、我が国でも申請の動きが出てきたため、国内でも DNA チップに関するガイドラインが必要になった。本 DNA チップガイドライン事業は、平成 18～19 年度、21 年度から本年度にかけて事業を行っており、平成 19 年に遺伝子型検定用 DNA チップに関するガイドラインを公表した。また、平成 19 年度には標準仕様書（TS）の原案を取りまとめた。一方で、本事業の間に実際の薬事申請などが行われた。

ガイドラインに関連する活動

•地域	•ガイドライン	•時期	•内容等
•欧州	•SPIDIA プロジェクト	•2008–	•前処理過程の標準化
•米国	•MAQC I and II	•2005–	•マイクロアレイ測定の標準化
	•RT–PCR用前処理ガイドライン	2005	Class II Special Controls Guidance Document; RNA Preanalytical Systems (RNA Collection, Stabilization and Purification Systems for RT–PCR used in Molecular Diagnostic Testing)
	•IVDMIA ガイドライン	•2007	•Draft Guidance for Industry, Clinical Laboratories, and FDA In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays (IVDMIA)
	•乳がん予後予測ガイドライン	•2007	•Class II Special Controls Guidance Document; Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis 2007
	•PGx データ提出ガイドライン	•2007	
	•遺伝形質の分子遺伝学的検査のための GLP	•2009	•Good Laboratory Practices for Molecular Genetic Testing for Heritable Disease and Conditions
•日本	•遺伝子型検定用DNAチップ（経済産業省）	•2007	•テーラーメイド医療用診断機器（DN Aチップ）開発ガイドライン •ー遺伝子型（ジェノタイピング）検定用DNAチップに関してー
	•遺伝子型判定用 DNA チップ（厚生労働省）	•2008	•次世代医療機器評価指標の公表について •ーDNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標ー
•OECD	•分子遺伝学的検査における質保証に関する OECD ガイドライン	•2007	•OECD GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE •IN MOLECULAR GENETIC TESTING
•ISO	•GMO 検出	•–	•Methods of analysis for the detection of genetically modified organisms and derived products
	•マイクロアレイ解析	•2010–	•NWIP – CD : General definitions and requirements for microarray detection of specific nucleic acid sequences

バイオチップコンソーシアム委託調査2011より

すでに前項で説明したが、遺伝子診断用の DNA チップは大きく分けて 2 種類あり、遺伝子型判定用 DNA チップと遺伝子発現解析用 DNA チップに分けられる。遺伝子型判定用 DNA チップは、日本でも既に薬事承認例が出ている。一方、遺伝子発現解析用 DNA チップは、米国では

MammaPrint をはじめ数例の FDA 承認例が出ているが、我が国ではまだ申請されていない。これからその申請があるという可能性が高いため、遺伝子発現解析用 DNA チップの開発と薬事申請に役立つ資料の作成を目標として本事業を進めている。そのために必要な情報として、上記の参考資料について紹介する。

【MAQC-Ⅱ報告】MAQC-Ⅰでは個々の最初の DNA チップの信頼性を確保することを目標とした。MAQC-Ⅱではさらに先の Classifier（分類予測）について検討を行い、結果をまとめている。具体的な検討内容は、検体に関する情報の取扱い、データの標準化、標準化データの作成法、アルゴリズムや検定法について検討している。6 組のデータセットを使って検討し、評価項目は 13 種類、6 組のプラットフォームを使い、Affymetrix 社だけではなくて Amersham や Agilent の DNA チップも使っている。トレーニングセットで検討して、バリデーションのセットで検定し、それに関与するファクターと統計法などを検討している。

【SPIDIA の中間報告】SPIDIA はプリアナリシスの標準化を目指すプロジェクトで、2008 年から 2012 年の 4 年間で、1,300 万ユーロを使って 7 つの公的研究機関、8 つの企業・標準化機関がコンソーシアムをつくって標準化を進めている。体外診断薬に利用するプリアナリシスの標準化と改善が目標である。SPIDIA が始まった理由は、体外診断薬の開発が進んで標準化が必要になってきたことにあり、特に検体の輸送や保管の影響を受けて変化するＲＮＡを扱う場合には、それなりの標準化が必要になったためである。具体的な例として、免疫組織解析法の標準化のためのシステム「PAXgene Tissue System」を作成し、そのデータを収集した。また、血液検体を中心にしてプリアナリシスの標準化を進めるため、30 カ国の 219 の研究室から 322 のアプリケーションを集めてプロトコルを検証した。リングトライアル（輪番検証）で、様々な研究機関と連携して検証を行った。対象は PAXgene Blood RNA チューブを用いて取得した検体で、QIAGEN 社が出している製品を使ってそれの品質管理を多くの研究機関で進めて、SPIDIA のラボで精製したものの検定を行って品質を評価し、その評価を 2 カ所で行うことで信頼性を検証した。つまり、プリアナリシスの標準化はヨーロッパの企業の製品を使って標準化を進めるということである。さらに、標準化のための自動化システムの作成を進めるため、QIAsymphony SP 自動化検体調製プラットフォーム（QIAGEN 社）を基に全 RNA を血液検体から精製する完全自動化プロトコルを開発している。PAXgene Blood RNA System は採血管で、PreAnalytix 社の製品であり、PreAnalytix 社は BD と QIAGEN のジョイントベンチャーである。採血管は日本 BD から、核酸精製キットは QIAGEN から出ており、いずれもヨーロッパの企業である QIAGEN 社を中心に標準化が進められている。

昨年度、開発ガイドライン事業では 3 回の委員会を開催してガイドライン案をまとめた。全体の概要は、2007 年版のガイドラインを参考に、測定装置、評価法、標準物質に分けて検討し、遺伝子発現解析版に修正した。本年度は、MAQC-Ⅱの報告を基にした予測モデルに関する検討項目と SPIDIA の中間報告を基にしたプリアナリシスに関する項目を中心に、昨年度の改訂版の作成を行った。また、ガイドラインの英文訳と委託調査を行った。調査内容は、技術内容に関するヒアリングと MAQC と SPIDIA に関するは動向調査、それから、遺伝子診断の基盤になる研究の調査である。

3. ガイドラインの検討過程

3.1 ガイドラインの検討過程

3.1.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時：平成 23 年 11 月 16 日 （水） 15：00～17:00

(2) 開催場所：オフィス東京 2 階 L 会議室

(3) 出席者

委員：林 慎一、秋山 英雄、油谷 浩幸、久原 哲、桑 克彦、橋本 幸二、住谷 知明

経済産業省：村上 一徳

国立医薬品食品衛生研究所：鈴木 孝昌、宮島 敦子

医薬品医療機器総合機構：水上 良明

バイオチップコンソーシアム：山本 伸子、池田 純子

産業技術総合研究所：大塚 幸雄

事務局：木山 亮一 （産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業（経済産業省）

資料 2：話題提供資料

「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発動向について」

特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム研究部 主任研究員 山本 伸子氏

資料 3：本年度 DNA チップ開発ガイドライン事業の説明

資料 4：本年度審査ガイドライン事業の説明

4−1：審査 WG（第 1 回） 議事概要(案)

4−2：審査 WG（第 2 回） 議事概要(案)

4−3：「FDA 承認事例における臨床性能評価に関して」

（国立医薬品食品衛生研究所 鈴木孝昌）

資料 5：テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン 2011−遺伝子発現解析用 DNA チップに関して−（平成 22 年度開発ガイドライン WG 委員会最終案）

資料 6：DNA チップ開発ガイドライン検討資料

6−1：「クラス II 特別規制ガイダンス文書：乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム：2007 年 5 月 9 日」

6−2：“Class II Special Controls: Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis” (May 9, 2007) （原本）

6−3：「in vitro 診断用複数指標測定法：ガイダンス草案：2007 年 7 月 26 日」

6−4：“In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assays”(July 26, 2007)

6−5：「クラス II 特別管理ガイダンス文書：RNA プレアナリティカルシステム（分子診断検査に使用する RT−PCR 用 RNA 採取・安定化・精製システム）：2005 年 8 月 25 日」

6−6：“Class II Special Controls Guidance Document: RNA Preanalytical Systems (RNA Collection, Stabilization and Purification Systems for RT-PCR used in Molecular Diagnostic Testing)” (August 25, 2005)

6−7：“DRAFT GUIDANCE: Pharmacogenomic Data Submissions”（August 24, 2007）

6-8：“SPIDIA Newsletter 10/2011”（October, 2011）

6-9：“The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models.”Nat Biotechnol. 2010 Aug;28(8):827-38.

(5) 議事概要（討議内容の説明：資料 3）

○ DNA チップの開発ガイドライン事業に関しては、ゲノム情報の申請データが増えたのでそのデータのサブミッションの形式や基準などが必要になったという理由が背景。薬事申請が国外で進み、国内でも必要になった。本 DNA チップガイドライン事業は、平成 18 年度、19 年度、21 年度から本年度にかけて事業を行っており、平成 19 年に遺伝子型検定用 DNA チップに関するガイドラインを公表。平成 19 年度には標準仕様書（TS）の原案という形で取りまとめた。事業の間に実際の薬事申請などが行われた。

・遺伝子診断用の DNA チップは大きく分けて 2 種類あり、遺伝子型判定用 DNA チップと遺伝子発現解析用 DNA チップ。遺伝子型判定用 DNA チップは、日本でも既に薬事承認例が出ている。一方、遺伝子発現解析用 DNA チップは我が国ではまだ申請がされていない。これからその申請があるという可能性が高いのでガイドラインを策定する。例は MammaPrint。

・MAQC-Ⅱの報告内容。MAQC-Ⅰでは個々の最初の DNA チップの信頼性を確保することを検討。MAQC-Ⅱではさらに先の Classifier。具体的には検体に関する情報とか、データの標準化、標準化データの作成法とか、その対象の決定とか、アルゴリズムの修正とか、検定法を検討。6 組データセットを使って検討。評価項目は 13 種類。6 組のプラットフォーム。Affymetrix 社だけではなくて、Amersham とか Agilent のマイクロアレイを使っている。トレーニングセットで検討して、バリデーションのセットで検定。考慮するファクターと統計法などを検討。

・SPIDIA の中間報告。SPIDIA はプリアナリシスの標準化を目指すプロジェクト。2008 年から 2012 年の 4 年間で、1,300 万ユーロを使って 7 つの公的研究機関、8 つの企業、標準化機関がコンソーシアムをつくって標準化を進める。体外診断薬に利用するプリアナリシスの標準化と改善を目標。SPIDIA が始まった理由は、体外診断薬の開発が進んで標準化が必要になってきた。特に検体の輸送や保管の影響を受けて変化する RNA を扱う場合にはそれなりの標準化が必要。具体的な例として免疫組織解析法の標準化のためのシステム「PAXgene Tissue System」。血液検体を中心にしてプリアナリシスの標準化を進めるため、30 カ国の 219 の研究室から 322 のアプリケーションを集めてプロトコルを検証。リングトライアル（輪番検証）で、連携して検証を行う。対象は PAXgene Blood RNA チューブということで、QIAGEN 社が出している製品を使ってそれの品質管理をたくさんの所で進めて、SPIDIA のラボで精製したものの検定を行って品質を評価。それを 2 カ所で行うことで信頼性を検証する。つまり、プリアナリシスの標準化はヨーロッパの企業の製品を使って標準化を進めるということ。

・標準化のための自動化システム。QIAsymphony SP 自動化検体調製プラットフォーム（QIAGEN 社）を基に全 RNA を血液検体から精製する完全自動化プロトコルを開発中。PAXgene Blood RNA System は採血管で、PreAnalytix 社の製品。PreAnalytix 社は BD と QIAGEN のジョイントベンチャー。採血管は日本 BD から、核酸精製キットは QIAGEN から出ている。

・昨年度、開発ガイドライン事業では 3 回の委員会を開催してガイドライン案をまとめた。項目的には、全体の概要、測定装置、評価法、標準物質で、2007 年版のガイドラインとほぼ同じような項目だが、遺伝子発現用に修正した。本年度は、プリアナリシスのところを検討したい。
・委託調査をバイオチップコンソーシアムにお願いする。調査内容は 3 点考えている。ヒアリングは、広く技術内容について調査を考えている。MAQC と SPIDIA については動向調査。遺伝子診断の基盤になるような研究の調査。
・「本年度の検討内容案」。昨年度、一応案として非常にいいものが出来た。それを最新の情報を基に修正をするか、あるいは項目を追加する。1 つは、MAQC-Ⅱの報告を基にした予測モデルに関するポイント。さらに、SPIDIA の中間報告を基にしたプリアナリシスに関する項目。それから､審査 WG のほうの臨床性能評価の議論を開発 WG のほうでも活かせるポイントがあるかないかを検討していただきたい。それから、ガイドラインの英文訳も検討したい。
（審査 WG の説明）
○ 昨年度末に報告書で、基本性能の部分に関してはかなりファイナライズした形になった。臨床性能評価が、非常に難しい課題で今年度も引き続き討論している。既に 2 回審査 WG 会議で議論を深めた。第 1 回の会議のときに「FDA 承認事例における臨床性能評価に関して」を説明。
・MammaPrint、Pathwork Tissue of Orgin、AlloMap を説明。
・承認をされているのは 3 つしかない。オンコタイプ DX は MammaPrint よりも米国では使われていて普及しているが、FDA 承認を取っていない。アメリカでは承認を取らなくても保険が付くので承認を取る必要はない。CLIA の LDT として認めて、使われていれば、保険会社が保険を付けさえすれば承認を取る必要がない。日本では承認を取らないと保険は付かない。
・臨床性能のところで重要な点。まず対象患者を正しく選択すること。アルゴリズム作成に未使用な患者のサンプルを使って、最終的には臨床のバリデーションをしなければいけない。少なくとも 3 機関から集めたサンプルを使ってデータを取りなさいということ。参考論文等があれば参考情報になる。前向きに収集されてバンク化されたサンプルを使った、後ろ向き試験も受け入れる。
・どれだけのサンプル数が必要かという議論。一般的な数字を出すかどうか。FDA は、評価のための統計手法をきちんと決めて、その統計的に有意差を言うために必要な数によって患者数は決まる。統計的に有意差を言えるだけの患者数は、かなり大きな数が必要になってくるのではないか。
・評価指標。実際にそれで申請承認を取れるものが出てくることが目的。より承認申請を取りやすくするような、ほかの新しい仕組みや、条件は緩めにして後から追加で市販後のデータを取って、それをもって再評価するようなシステムみたいなものはできないかなどという議論がある。

（ガイドライン検討項目の説明と討議：資料 5 及び 6）
○ 第 1 回はガイドライン項目の検討する項目に関してどういう検討を行うかということを決めていただき、次回に委員の方々が検討した中間の検討内容を発表、事務局でまとめた案を第 3 回で検討するのがひとつの案。]

○ 検討内容が示されている。MAQC-Ⅱの報告を基にした予測モデルと統計法に関する部分と、SPIDIA を中心とした前処理の部分に対するガイドラインの補強。必ずしもこれに縛られるものではない。
○ 昨年度は MAQC-Ⅱの情報を用いてデータ解析とか判定アルゴリズムに関して書いた。これ以上細かく書くと、このガイドラインが縛りになってしまう。このガイドラインというのは各企業がある意味で少し広くとっておくことによって、承認に持っていく産業にプッシュする材料としてこれを活用したいという企業の思いがある。これに関しては大幅に変える必要はないと考えている。実際のサンプルの検体の処理、保存、試薬について、ガイドラインとなるように書いてある。SPIDIA の中間報告は、一般的な実験の押さえるべき所としてはこのぐらいかと考えている。例えば機械を作る場合の前処理のところで、あとはここに追加すべき項目があれば、それを追加するのが良いのではないか。
○ SPIDIA の報告書ではかなり詳細な項目が出てきている。ガイドラインを努力目標として出して、並行して標準化を日本でも進めていけばいいが、その標準化がうまくいっていない。このガイドライン事業で標準化のほうも少しカバーしたほうがいい。標準化の内容については MAQC-Ⅱと SPIDIA は詳細な情報が出てきているので、こういう情報がありますよという情報を伝えることもいいのかもしれない。
○ MAQC-Ⅱ自体は、DNA チップの標準化を推進しているというわけではない。どんなアルゴリズムを使おうがいちばん重要なのは経験の差。それは標準化とは違う次元の話。MAQC 自体が DNA チップの標準化を推進しているかというと、そうではない。むしろ DNA チップのデータの標準化ということでは、MIAME を作った MG、いまでは FGD という組織が、データの標準化をやっている。ガイドラインの中に標準化の項目を入れるのは、逆に次元の違う話が入ってしまっている。ガイドラインというのはあくまでもこれに即した形で各企業が開発していく。標準化というのは押さえるべき所はどこかと。今回のガイドラインは、DNA チップそのものに ISO のドキュメントがない以上、このガイドラインで標準化というのはちょっと観点が違うのではないか。
○ 開発の WG のほうではメーカーが測定システムとして設定するときの性能評価の方法や基本性能についてのガイドラインを作って、その装置を用いて臨床試験をやり、その臨床試験をやった結果が審査に回る。ですから、審査として臨床の要求に応えられるようなものであれば、何も標準化されていなくてもいいのではないか。標準化するにはある程度出てきたものがお互いに不一致になるとか、臨床のメリットに齟齬が出ることになったら、その時点で標準化を考えればよい。
○ 標準化は次回に討論したい。検討内容案として出てきているモデルに関すること、統計法に関すること、前処理に関すること等があるので、検討しておいていただきたい。それぞれの項目の担当者は少なくとも見ておいていただくことが効率的。予測モデル統計法に関することと、前処理に関することで、メインに考えておいていただく方は、前処理に関することは住谷先生、私（林座長）、油谷先生、楠岡先生、モデルとか統計法等については秋山先生、久原先生、桑先生、橋本先生で検討しておいていただく。

3.1.2　第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時：平成 24 年 1 月 12 日 （木）　15：00～17：00

(2) 開催場所：オフィス東京　4 階　L 会議室

(3) 出席者

委員：林 慎一、油谷 浩幸、楠岡 英雄、久原 哲、桑 克彦、橋本 幸二、住谷 知明

経済産業省：村上 一徳

国立医薬品食品衛生研究所：鈴木 孝昌、宮島 敦子

医薬品医療機器総合機構： 水上 良明

産業技術総合研究所：千葉 靖典

事務局：木山 亮一 、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：第 1 回開発 WG 委員会議事録（詳細版案）

資料 2：話題提供資料

「検体前処理における核酸抽出とその自動化―PSS の技術紹介―」住谷 知明氏

プレシジョン・システム・サイエンス株式会社

資料 3：ガイドライン 2007 英語版

資料 4：ガイドライン 2010（日本語版及び英語版）

4−1：ガイドライン 2010（日本語版）

4−2：ガイドライン 2010（英語版）

資料 5：審査 WG 関係資料

5−1：2010 年度審査 WG 報告書「平成 22 年度次世代医療機器評価指標作成事業

テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ等を用いる遺伝子発現解析装置）

審査 WG 報告書：平成 23 年 3 月」抜粋（14～28 ページ）

5−2：審査 WG との連携及び開発 WG 活動に関するメモ

資料 6：DNA チップ開発ガイドライン検討資料

6−1：“DRAFT GUIDANCE: Pharmacogenomic Data Submissions”（August 24, 2007）

（翻訳版）

6−2：“DRAFT GUIDANCE: Pharmacogenomic Data Submissions”（August 24, 2007）

6−3：“SPIDIA Newsletter 10/2011”（October, 2011）（翻訳版）

6−4：“SPIDIA Newsletter 10/2011”（October, 2011）

6−5：“The MicroArray Quality Control (MAQC)-II study of common practices for the development and validation of microarray-based predictive models.”Nat Biotechnol. 2010 Aug;28(8):827-38.

(5) 議事概要

（ガイドライン 2007 年版と 2010 年版の説明）

・ガイドライン（2007）とガイドライン（2010）の確認。

（審査 WG との連携について）
・審査 WG との連携について説明。連携を強めるため情報のやり取りはしている。本日も審査 WG 事務局の方に参加していただいており、開発 WG 事務局も審査 WG の委員会に参加し、多少意見を述べている。それ以上のやり取りは議論があるところ。
・開発 WG との連携について。昨年度の報告書の中で、項目Ⅰの評価指標案の中には、開発ガイドライン（案）として議論した内容も考慮されていることから、装置に関する内容についてはかなり連携がとれているのではないか。
・開発 WG で行う活動についてはどういうことが考えられるか。開発 WG で議論するのは装置に関する性能。平成 19 年度には標準化ということも考慮して、標準仕様書の原案を作成した。この分野は国際標準化が進んでおり、ISO だけではなくて、アメリカは MAQC で DNA チップの標準化を進めようとしている。アメリカで DNA チップが開発されたので、開発した最初のものが一応基準になる。DNA チップで診断を行うためには、検体の精度、信頼性が大きく影響する。その技術的な信頼性をどう評価するかシステムづくりが必要。それは、装置の性能なので開発 WG で議論する内容。
・もう 1 点、MAQC で進んでいる標準化。例えば統計処理などのアルゴリズムに関する検討。診断するためにはどのアルゴリズムを使っても同じ結果が得られないとおかしい。実際はそのアルゴリズムによって違いが出てくる場合もあるので、きちんと考えておく必要がある。これも 1 つの検討項目。
・評価指標案と開発ガイドラインの内容の大きく食い違っている部分は何かあるのか。
・大きく違うところはないように思う。評価指標案の中には臨床性能評価に関する記述があるが、それ以外は装置に関してはほとんど同じ。特に厳しいということはない。
・開発ガイドラインがどんな形の位置づけになるか。
・あくまで開発側から、背中を押すような視点から何か独自性が出せないか。
・開発ガイドラインは、薬事審査を目標にしているわけではなくて、あくまでも企業の開発のときに参考にしていただく強い味方になるべき。評価指標にあるのではないかという話になると、独自性がどこにあるのか。薬事審査とは違う観点は国際標準で、開発に対して制限がかかってくる可能性があり、開発側として議論する内容としても良いのではないか。実際、本事業のミツションの 1 つは、標準化を目指すための資料としても使えること。
・標準化で、国際的に日本の技術をアピールしていくためには、日本で作られて日本の強みになっている、例えば検体の前処理のところを議論する。そこを取り入れた形のガイドラインかコメントの形で参考資料、公的な資料として出すことで、日本の企業の技術を支援することが可能になる。もう 1 つは、診断に関係する臨床性能評価という直接的な関係ではないにしても、アルゴリズムをどう使うのかは結構議論されている。MAQC-Ⅱの報告書では、いろいろなアルゴリズムを使っても同じ診断ができると言っている。そうすると、どれを使ってもいいのか。そこをきちんと企業に情報を与えることはポイントの 1 つ。
（具体的な項目について）
・評価指標案に対して、こちらから積極的に何かコメントや提言を出すのはそぐわない。むしろ審査 WG の資料を見て、述べられていないこと、あるいは曖昧な点を我々の 2010 年の開発ガイドラインのほうにコメントという形で追加・補強するようにしたらいいのではないか。基本的に

は前処理に関する内容について、SPIDIA がだいぶ進んでいるので、もう一度見直して推敲して、何か補強する所があればという議論。もう 1 つは、統計法、データ処理に関する部分について 2010 年案に何かプラスアルファのものを考えてもいいのではないか。担当は、前処理に関しては住谷委員、油谷委員、楠岡委員と私（林座長）で見ていく。統計法とかアルゴリズムについては秋山委員、久原委員、桑委員、橋本委員で見ていく。

（検体前処理に関する議論）

・前処理のガイドラインの範囲。2010 年ガイドラインでは抽出のことに関してはあまり触れていない。抽出を前提とした先の話。抽出に関しては、相当バリエーションが多いので、自動抽出機のガイドラインなのか抽出一般の話なのかで話は変わる。

・このガイドラインでは「検体から RNA を抽出･精製する方法について検討すること」ぐらいしか書いてない。あとは RNA の分解に注意するというぐらいで、RNA を精製したあとの品質のチェックのこととか、評価しか書いてないので、RNA の抽出に関してはほとんど触れられていない。自動でするのかマニュアルでするのか、その両方を含めた形で何か提言したほうがいい。ここの部分については若干のコメントを、それぞれの委員の意見を取りまとめて今年度報告として出すということでよろしいか。

・オートマティックの場合に関してはもともと再現性を求めているプロセスなので、再現性やそのプロセスでどういう点に注意すべきかというのは記載できるが、マニュアルとなると対象が漠として、マニュアルでやった場合の結果のバリエーションをオートマティックにやったものと比較するとか、そのような形しか出てこない。そうすると、オートマティックのほうも、バリエーションはもともとマニュアルと比較してという、鶏と卵みたいになる。何をするかをはっきりしておかないと、最初の抽象的に書かれているところを、さらに抽象的に書くだけで終わってしまう。

・やり方によって結果が違ってしまうので、本来なら統一しなければいけないが、「これにしなさい」というのは無理がある。検査項目ごとにやり方を決めなさいということは言える。

・方法によっても信頼性の違いが出てくる。例えば、こういう方法で検定するのが望ましいとか、望ましいという強い言い方でなくても、こういう検定法があるという記載でもいいし、具体的にそういう記載をすることによって、開発する際に参考になる。さらに自動化についても記載する。基本的に自動化装置のほうが信頼性が高いという結果が出ている以上、それについてコメントしないのも変なこと。

・最終的には検体の前処理も含めて DNA チップの結果というのは評価すべき。

・これは検査システムと書いてあるので、全部になる。

・特別に 1 項目を付けて、例えば「RNA プロファイリングについては前処理が非常に重要になってくるので、同じサンプルを何度か前処理を含めてやることによって再現性を確めておく必要がある」という文言を入れるということを考えればいいのではないか。マシンのほうがいいという推薦はできるかもしれないが、人でやっても同じことができればそれはそれで構わない。

・人だとばらつきがある。そういう情報がある以上、ガイドラインとしてはどれでもいいという言い方をするとガイドラインにならない。ある程度指標的なものが必要。

・例えば「同じサンプルで施設内で必ず同じ結果が出ることを確認する」という部分か、それに準ずるような記載を 1 つ付け加えておく必要はあるかもしれない。

・最初から機械化をすることを前提に組むという話のほうではないか。
・前の DNA のジェノタイピングのときには、ガイドラインの中に場所を変えてやるとか手を変えてやるというのを入れていたが、RNA のときにはそれを外した。再現性を見るというような項目に、DNA のジェノタイピングのときには 3 カ所でやれとか、3 人以上でやれというので再現性を見なさいというのが、たしか入っていた。RNA の場合は、特に前処理のところの再現性という意味を求める意味で、場所を変えてやるとか人を変えてやっての再現性というものを復活させる必要があると感じた。
・審査 WG では LDT を議論していたが、こちらは装置の開発ということであまり議論していないが、どこかの企業が自分のラボを作って 1 カ所でやるといった場合には、何箇所でもやるということが当てはまらないケースも出てくる。その場合には少なくとも 2 ないし 3 人が運転して同じ結果が出ればいい。
・それも考慮に入れて、もう少し具体的に文章化したほうがいいのではないか。前処理に関する内容については、住谷、油谷、楠岡委員と私（林座長）で次回までに素案みたいなものを作る。前処理の事情をいちばんご存じの住谷委員が中心になって、素案を作成していただくということでよろしいでしょうか。
（統計法あるいはアルゴリズムに関する議論）
・統計法あるいはアルゴリズム等に関する再検討。秋山委員、久原委員、桑委員、橋本委員が担当。
・できるだけシンプルな表現でというところで、いまの表現でいいのかなと思う。秋山委員は発現解析のチップ開発をかなり進めている。一度確認したほうがいい。
（コメントの取りまとめについて）
・前処理と統計法に関してはコメントを考えていただく。装置とチップの一体化の部分について、資料を作っていただいて、それを委員に回して、コメントを加えられれば加える。
・では、その 3 点に関してご検討ください。次回までには、担当の委員全員の目は通した形で素案を事務局のほうに渡して、それで資料を作っていただく。

3.1.3　第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時：平成 24 年 2 月 23 日 （木）　15：00～17：00
(2) 開催場所：オフィス東京　2 階　L 会議室
(3) 出席者

委員：林 慎一、楠岡 英雄、久原 哲、桑 克彦、橋本 幸二、住谷 知明
井浦 陽介（秋山 英雄委員代理）
講演者：嶋田 裕（富山大学）
経済産業省：早川 貴之
国立医薬品食品衛生研究所：宮島 敦子
バイオチップコンソーシアム：中江 裕樹、池田 純子
産業技術総合研究所：片岡 正俊、千葉 靖典
事務局：木山 亮一 、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1：第 2 回開発 WG 委員会議事録（詳細版案）

資料 2：話題提供資料

「診断 DNA chip への期待と問題点」富山大学消化器・腫瘍・総合外科　嶋田裕先生

資料 3：委託調査（JMAC）の中間報告資料

「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査最終報告」

バイオチップコンソーシアム

資料 4：ガイドライン 2010 英語版（修正版）

資料 5：ガイドライン 2010 改訂版に関する討議資料

5−1：秋山/住谷委員による改訂版（全文：2 月 22 日分まで）

5−2：秋山委員による改訂版（修正個所一覧：2 月 22 日分まで）

5−3：住谷委員による改訂版（修正個所一覧）

5−4：桑委員による改訂項目及び関連する意見

（事務局と秋山委員：2 月 22 日分まで）

5−5：（回覧資料）IEC 62304:2006

（医療機器のソフトウェア管理に関する国際規格）

(5) 議事概要

・開発ガイドライン 2010 の改定版について討議をお願いする。ほぼ今日で固めたい。議論すべきところは 2 ないし 3 点。

（自動化に関して）

・自動化のところ。マニュアル操作による差は、診断ということを考えた場合に無視できない。意識的に項目名として「自動」という名前を入れずに、「再現性」という言葉にしたが、診断を考えた場合に、何らかの形でこれに言及する必要があるのではないか。自動化というよりも、機械化。やりなさいよと読める文章は適当ではない。

・同意見。確かに再現性イコール自動化ではないので、再現性というタイトルで項目を作るのは適当でないかもしれない。

・「トレーサビリティを確保可能な機構」とあるが、具体的にはどのようなことか。

・単純にバーコードリーダーとか、試薬のロットの記録だとか、検査者の記録だとか。

・トレーサビリティの場合は 2 つの意味があって、この場合は履歴管理ですね。

・誤解は防いだほうがいいので、履歴管理ということで。「自動」というよりは、「機械化」としたほうがいいだろうということも異論はない。自動化、機械化についてこの程度は触れておくことは必要。しかし若干強制的な臭いのする部分は削除ということでよろしいでしょうか。

・もともと自動化という話は、自動化すると人の手に起因する誤差が防げるというメリットがあるという議論が基になっている。機械化に伴うメリットを一文どこかに書いておくと、なぜこういう文章があるのかということがわかりやすい。

・ここに機械化を入れるのが妥当かというのが、ちょっと私にとってはわからない。「概要」とか、「測定装置」のいちばん最後とかに入れたほうがいい。あるいは 2.1 の「原理と構造」、あるいは 2.8 のようなところで、機械化を入れたほうがいい。

・この議論が出てきたのは全体の機械化というよりも、サンプル調製の機械化というところで出てきたので、2.4 に収めておくほうがいい。外へ出してしまうと、計測全体の機械化という話に間違えられてしまう可能性がある。
・前回、試料の前処理をどうするかということで住谷委員に講演いただいて、その流れの中でこれが出てきたので、確かに全体の機械化の話をしているわけではない。サンプル調製に関することを明確にしておく必要がある。
・あくまでもサンプル調製に関する話だということがわかるようにする。
（「妥当性の検討」について）
・「妥当性の検討」。「検討する」をほぼ全体にわたって「妥当性を検討」に変えられている。
・方法の内容について検討することもある。妥当性を検討するというと、その方法がいいか悪いかを検討することになり、限定しすぎではないか。
・妥当性の検討に試験所間比較というのは、一般的に入らない。
・2 つある。1 つは新しい項目として 2.4 の(7)に「妥当性の検討」という項目、それ~~と~~に全体として、「検討する」というところが「妥当性を検討する」に変更されている。
・一般的には「妥当性の確認」というのは、意図したものに合致しているかどうかを確認するという意味。得られた結果を評価する話ではない。だから、評価とは本質的には意味が違う。評価は verification に近い。
・調製者間の比較とか、試験所間の比較はというのは、測定装置の妥当性の検討としては合わない。
・調製者間比較、試験所間比較というのは、ここの場所としては適当でないだろうということで、除く方向で事務局で作成してください。
・全体にわたって「妥当性を検討する」という文言に「検討する」を置き換えている点については、事務局で案を作って、それを見ていただく。
・8 頁のいちばん下の最後の「不確かさの評価」というのも、現時点で難しい。
・2 項の「妥当性の評価」というのは、2.4 の下にぶら下がると。2.8 なら、何となく装置の中の位置づけとしてはいいが、2.4 だと違和感がある。
・では、2.8 として独立させて書く。2.「測定装置」の最後のところに持ってくる。
（「ソフトウェア」について）
・9 頁の「ソフトウェア」。合同検討会の打合せのときにソフトウェアの管理に関しては国際規格があるので、それを引用したほうがいいのではないかという話が出た。IEC62304 を回覧するので見ていただき、引用を入れることを提案した。
・実際にこういう国際規格があるということで、ソフトウェアの管理上の問題で事故もあったそうなので、こういう国際規格ができた。よろしいでしょうか。
（異議なし）
（「装置とチップの一体化」について）
・「装置とチップの一体化についてのコメントがあったほうがいいのではないか」というご意見。それに従って簡単なガイドラインに加える文章を作った。

・臨床検査用の診断用装置として日本で取り扱う場合は、薬事法の対象。日本が先進諸国の中で唯一、試薬と装置を別に分けて審査をしている。GSTF というところでは、全部一体化してやりなさいということになっていて、例えば DNA の解析装置は、例えば FDA ではクラスⅡというのは実はチップも込みになっている。ところが日本は、チップはチップ、装置は装置ということで、別々に取り扱われている。そうすると、チップだけを作る会社があとからどんどん出てくると、どうやって評価するのですかということになる。チップだけを作る会社がチップをどんどん売って、装置は適当にユーザーが選んで使いなさいということになって、それで性能はどういう形で validation されるのかということが問題になる。いまは法律上仕方ないにしても、将来のことを考えると、GSTF に従って測定システムとしてやるということが必要。
・遺伝子型判定用の DNA チップに関する評価指標の例。これは薬事申請のときの話で、私たちが議論しているのは一体化して評価したほうが装置としての精度が上がるのではないか。薬事審査をどうこうするという話ではない。精度管理のために一体化した形で、評価したらどうでしょうかということ。
・この文章を装置の validation、精度管理というところに入れたらどうか。
・例えば我々が使っているような研究の場合には、Affymetrix と Agilent の例があって、Affymetrix の場合には装置と一体化して使うが、Agilent はいわゆるオープンプラットフォームのような形で、何にでも使っていいし、レーザースキャナはどれでも使える。使い勝手がよくて汎用しているが、診断用としてもそういう可能性もある。それを評価できないから、このガイドラインの中からは外すというわけではないでしょうけれども。
・診断用の場合は国によって法的な根拠が違って、例えばアメリカで医療事故が起きた場合は、メーカーの測定システムの指示に従って起きたエラーはメーカーが責任を持つ。日本はユーザーの責任において装置と試薬を選ぶので、それで起きたエラーはユーザーである医療機関が責任を持つ。医療はルーチンワークになり、研究ではないので、個人の力量に依存した形というのは非常に難がある。
・薬におけるジェネリックとの関係みたいなもの。薬の場合は、ジェネリックメーカーが出すときには生物学的同等性ということだけを出せば OK。もし同じことを考えるのなら、後発のチップを出すところは先発と同じ性能であるということを証明しないと、チップだけを売ればいいという話にはならない。そこは一体化して評価するということ、要はチップは別メーカーが作ってもいいけれども、それが後発として承認を取るときには一体化して評価を受けなければいけないということ。
・確かにこれは「一体化した状態での性能を規定し、その信頼性を評価するかたちが求められる」ということで、非常にマイルドな言い方で妥当かなと思う。ガイドラインが医療機器を頭に置いて作られているので、確かにそういう指摘はごもっとも。では、これはほぼ桑先生の原文どおりを加えるということでよろしいでしょうか。
・「測定システム」という項目で、1.5 に入れる。

3. 2　話題提供

3.2.1　話題提供（1）

山本伸子氏（特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム研究部主任研究員）による話題提供（第 1 回開発ワーキンググループ委員会：平成 23 年 11 月 16 日）。演題：「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発動向について」

・昨年「遺伝子発現解析用 DNA チップの開発動向について」調査を担当。その後の情報を話したい。調査したガイドラインは、アメリカ FDA を中心に RT-PCR 用の前処理ガイドライン、IVDMIA のガイドライン案、乳がん予後予測のガイドライン、PGx データの提出ガイドライン、経済産業省の遺伝子型検定用 DNA チップ、厚生労働省の遺伝子型判定用 DNA チップ、OECD の遺伝形質の分子遺伝学的検査のための GLP。

・国内企業に対するヒアリング。現在の開発状況、申請で困っていること、ガイドラインに期待することを調査。メーカーは、東レ、東芝、東洋製罐、DNA チップ研究所、横河電機、SRL。一致した要望としては、内容は普遍的、一般的な必要要件を記載してほしい。細やかな規定、絶体値、具体的な数値基準は要らない。厳しすぎると参入の障壁になるし、弛すぎると開発意欲を阻むので、数値の限定はしてほしくない。要望の例としては、再現性、チップだけではなくプローブ、標準物質の品質。有効測定範囲、チップ品質の評価釈度。レポートについて必要十分な記載項目。遺伝子検査が承認されない形で、実費でやられているケースが増加してきていて、この辺をどう考えていくのかが今後の課題。

・最近の動向。FDA ではガイダンスは法律や規則を補完するための個別の課題に対する考え方を示すもので、法的拘束力はない。ただし申請する場合にはこれに準じて書く。案として公示され、意見を求めて、最終的に広く発行されるというプロセスを踏む。IVDMIA ガイドラインは、反対が多くて正式に発行されていない。MammaPrint の承認後、Pathwork や AlloMap、Ovarian Cancer Testing という 4 つが、IVDMIA として FDA 承認されたが、これらも LDT であり、LDT は基本的には FDA の管轄外で CMS の管理下にある。FDA は管轄したいので、このガイドラインを廃棄して、代わりにこの全体を規制することを考えている。

・ISO では体外診断薬や GMO 検出の標準化が進んでいる。バイオチップコンソーシアムが中心になり新しくニューワークアイテムプロポーザルを行い、いま CD 段階。10 月末には、バイオテクノロジーの新しい TC を創設しようという動きがある。

・SPIDIA は欧州の標準化機構によるコンソーシアムで、7 つの公共機関が入り、8 つの民間研究機関が入って、2008 年から 2012 年までの時限プロジェクト。対象は、体外診断用の前処理ツールプロセスの改善及び標準化で、品質保証スキーム・ガイドラインの確立を行おうとしています。特に、組織、血液サンプルの安定化をはじめとする技術革新を中心にやっております。PAXgene がいろいろなところに登場する。PAXgene を中心とした標準化が狙われているのではないか。

(質疑応答)

〇IVDMIA のガイドラインの中にオンコタイプ DX が含まれていないのはなぜか。

〇FDA 承認されていない。FDA は全体の LDT をもう少し規制したいという意思はあるが、クリアラボが結構強い。

〇アメリカでの普及に FDA の承認は必ずしも必要ないということか。

〇そうです。

〇ガイドラインの中に Breast Cancer を対象としたものがあるが、なぜ乳がんというように特化したものになっているのか。今後対象が変わるごとにそれぞれガイドラインが必要になってくるのか。
〇FDA は承認するためにまずガイドラインを作って、それをベースにほかが続く。いま審査をしなければいけないものがそれだったからということではないか。

3.2.2　話題提供（2）

住谷 知明氏（プレシジョン・システム・サイエンス株式会社）による話題提供（第 2 回開発ワーキンググループ委員会：平成 24 年 1 月 12 日）。演題：「検体前処理における核酸抽出とその自動化-PSS の技術紹介-」
・会社の概観。開発型ベンチャーであり続けたいという願望を持っている。もともとは検査会社に対して免疫検査システムを納入していた。20 年ぐらい前に磁気ビーズの技術に到達、DNA 抽出に適用すると非常にヒットして、世界各国に OEM して成長した。当初はスピンカラムという技術はなかった。分注機のチップの先端を少し細長くして、そこに磁石を当てて回収する技術。細いところでトラップすることで回収効率が非常に上がった。ビーズの表面に官能基を付けることによりいろいろな用途が期待できる。自社ブランド製品と、Roche と QIAGEN を中心に海外 7 社と OEM 契約。
・発現解析用の検体の前処理は RNA 抽出。現在の RNA 抽出法は有機溶媒法と固相法とに分けられる。2004 年に、イギリスの National Genetics Reference Laboratory が「Automated Extraction Methodologies」という、核酸自動抽出機の比較レポートを出している。これは DNA が対象で、核酸抽出の自動機に絞っている。目的は自動機の普及。System type、Chemistry、Dimensions 云々と非常に細かく項目をリストアップ。評価項目としては収量、純度、Presence、Integrity など。PCR できるか、コンタミはないかという評価。収量と純度は OD260 と 280 の比で見る。収率や分解を確認。Cross contamination も検討。
・結果としては、ソリッドフェイズ（メンブレン）が純度としては良い結果。しかし、詰まりなどによる採り残しがあることと、バキュームポンプにときどき問題が起きる。全体としては磁気ビーズを使ったものが非常に簡単で、使い勝手が良い。
・RNA に関して。磁気ビーズ法による抽出と Qiagen 社のスピンカラムとどう違うのか。性能検定ではほとんど差は無かった。
・遺伝子発現解析における検体処理における問題点。サンプル調製が非常に重要。「NATURE BIOTECHNOLOGY」に出ている例では、5 カ所のラボで同じサンプルを実験、あるサンプルに対して違いが 2 倍以上あるものの数を見た。ラボが違うと、極端な例は 400 以上の遺伝子で実験間の差が出た。サンプル調製が非常に重要。
・誰がいつやっても同じ結果を出そうと思ったら、やはり自動化というのは考えなければいけないのではないか。診断に必要なのは、誰がいつどこでやっても一定の結果が得られる再現性が必要。人為的なミスは許されない。
・DNA チップの前処理、DNA チップに掛ける直前までの全自動装置を開発した。遺伝子の抽出技術と、酵素反応を合体して 1 つの装置にした。自動化すると約 5 時間ハンドフリーの時間がで

きる。さらに cRNA 作成も自動化でやると大幅な省略ができる。
・実際に Affymetrix が検定した。HeLa と MCF-7 で実際に確かめてみた。スキャッタープロットで見る限りあまり差がない。
・もう 1 つ自動化の効果を紹介。エピジェネティクスで起こった非常に面白いデータ。ChIP と MeDIP をやっていて、それぞれ自動化した。ChIP をマニュアルと機械でやったものとを比較。機械でやると、非常に揃った結果が出る。初心者がやると差が出る。機械化の優位さを現している。考えているのはワンボタンで試料調製から結果まで出すものの開発。

3.2.3　話題提供（3）

嶋田裕先生（富山大学　消化器・腫瘍・総合外科教授）による話題提供（第 3 回開発ワーキンググループ委員会：平成 24 年 2 月 23 日）。演題：「診断 DNA chip への期待と問題点」
・富山大学嶋田裕先生「診断 DNA chip への期待と問題点」。
・本日の内容。研究を開始した背景、予備研究、診断チップへの取組み。最後に医療現場として問題点について。
・2003 年の食道癌の全国統計：5 年生存率 36%、10 年生存率 25%。1999 年の全国調査：手術死亡 25 名、在院死亡 35 名。手術で亡くなる方が 3.6%もある。
・患者の背景も含めた治療予後の評価。マイクロアレイの判別で、臨床検体を使って、Artificial Neural Network と線形判別分析を用いた予後予測を 2005 年に報告。1 年と 5 年生存予測。1 年は病気の進行度がかなり重要。5 年では糖尿病があるか、肝臓の善し悪し、呼吸状態、年齢などの要因が入る。したがって、臨床の予後解析やリンパ節転移予測には、癌細胞の発現解析のみならず、間質反応、生体免疫反応、個体本来の合併症などを総合的に加味しないといけない。こういう個別化治療に DNA 診断チップを使えないか。
・「診断 DNA チップへの取り組み」。食道癌で個別化治療に有用な情報はリンパ節転移。化学療法、放射線療法、手術をどのようにするか。そのために治療前には生検標本で診断。生検標本は 1mm から 2mm ぐらい。腫瘍の一部が本当に腫瘍を代表するかどうか。それを測るための高感度チップが必要。2006 年に報告された東レが開発したチップによる生検標本からの解析アルゴリズムを作成。
・生検診断のための解析法。良質の RNA でいい検体であるか、癌か正常かを判定。癌と判定された検体で新型チップで高感度に検出するというストラテジー。Reference チップを使って、最終的に生検サンプルを DNA チップで解析。20 遺伝子で予測。Cancer と Non-cancer で明らかに差がある。
・生検検体では大体 95%は合う。癌であるかないかはチップでわかる。癌由来の RNA が 60%ぐらいあれば正しく判別。食道癌の別のところから採ったサンプルが果たして同じか。結果は、clustering をするとほぼ全員で同一患者は同じ所に clustering された。90%以上は使える。
・チップを使ってリンパ節転移予測の多施設の共同研究を行った。他施設のサンプルを京大に送付して解析。搬送システムは 2 種類。1 つはクライオチューブに入れるときに RNA データを入れて、4℃の冷蔵庫に保存し、-20℃の冷凍庫に保存。もう 1 つは速やかに-80℃“液体窒素。どちらかに統一しなければいけない。

・得た結果の validation。画像診断で正しく判定していたものは、マイクロアレイ試験をやるとほぼ正しい判断をする。トータルでは、リンパ節転移があるという正確な診断は 3 人に 2 人。マイクロアレイで 5 人に 4 人ぐらいに精度が上がる。画像診断を補完できるのではないか。
・なぜ遺伝子解析が画像診断を上回ったのか。リンパ節転移の予測。小さなマイクロメタスターゼがあった。マイクロアレイを使うと、実際の画像で出てこない微小転移を存在予測することが可能になる。画像診断では 5mm のリンパ節までが限度で、マイクロメタスターゼはわからない。したがって、マイクロメタスターゼまで含めた解析となると DNA 診断チップがおそらく有効。
・既にあるサンプルはホルマリン固定標本。以前は DNA しかできなかったが、最近は MicroRNA が解析できるようになった。ホルマリン固定標本使用の利点は、一般病院で作成可能、臨床データが付随している、長期にわたる癌の経過がわかる。MicroRNA なら変性が少ないので発現解析が可能。なお、使ったチップは東レの MicroRNA のチップ 3D-Gene。チップ間の高再現性と RT-PCR との高い一致率がある。データの再現性では、東レのチップはいちばん良いデータを出した。PCR との一致率は、東レのチップで 8 割ぐらいで高い。肝臓、前立腺で高い一致率。
・ホルマリン標本で問題は、ホルムアルデヒドによる cross-linking と RNA の変性。72 時間でホルマリン架橋する。保存しておくと RNA はどんどん分解し、約 5 年になるとほとんど分解される。しかし、MicroRNA であれば評価可能。
・術後補助化学療法についても検討。再発するしないに関係する MicroRNA が実際に検出された。Clustering すると、不再発と再発の患者を 8 割程度判別。現在、継続中。
・食道癌についても解析。胃癌に比べると食道癌は、大体 3 分の 1 か 4 分の 1 の頻度。固定標本の使える RNA を調べると、トータルでは 50%。904 個の MicroRNA から発現差のある 63 個を見つけた。
・最後に、医療現場における問題点。いろいろな検体。手術場、内視鏡室、病棟からの採血など。病棟からどうやって解析の所まで持っていくかが問題。一時保存の場所もない施設もある。研究者がいるか、いないか。冷凍庫、液体窒素が普通にあるかどうか。ホルマリン固定をどうやるか。我々は 48 時間以内に固定標本を作成して冷暗所で保存。こうやらないと使える検体にならない。もう 1 つ、同じ手術ができているか。臨床応用には、臨床医、看護師、パラメディカル、事務員の理解・協力が不可欠。また、医療の質、手術、化学療法の質も考慮しなければならない。いちばんの問題はモチベーション。お金の問題、保険の問題がかかわってくるとモチベーションが上がらない。しかも、結果判定までの時間も問題。
・提言。DNA チップの作成には臨床データの検証が不可欠。過去の数多の臨床試験の検体を有効利用すべき。ただし、倫理委員会の承認が必要、患者又は家族の承認も必要。今後の臨床試験では、すべての病理に回す標本の遺伝子解析の承認を取っておいてはどうか。ゲノム解析ではなくて発現解析なので、比較的容易ではないか。

（質疑応答）

〇ホルマリン固定が 10 日以上のものは除外し RNA の質を検定するが、MicroRNA の質の検定というのは、具体的にどうやるのか。

〇架橋が多いものを除外した。MicroRNA の質の検定方法はない。

〇メッセンジャーの質のチェックに使うような RNA アナライザーはどうか。

〇それも使っている。電気泳動とアナライザーの両方。

〇ホルマリン固定までの時間やホルマリンに漬けておく時間が施設間でバラバラ。教育も非常に大事。MicroRNA に絞るというのは素晴らしいアイディア。
〇診断用 DNA チップの開発だが、薬事申請計画はどうか。
〇3D-Gene を使って 100 以上の検体を集めてやっている。実際の化学療法の感受性予測のチップを作って、それで予測できるものを最終的に申請する方向。

3.3　委託調査

本項では、遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドラインの策定に関係する企業の開発動向、国内外のガイドラインや標準化動向などについて、バイオチップコンソーシアムの委託調査報告書「平成 23 年度委託研究遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査」の概要を示す。報告書は参考資料 5 として掲載した。

・バイオチップコンソーシアム事務局長中江氏「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発状況調査最終報告」。
・チップ測定に関するガイドラインの調査。FDA からコンパニオン診断薬に対するガイドラインが 7 月の半ばに出た。FDA のベネフィット・リスクのドラフトが 8 月半ばに出された。FDA は診断薬メーカーの監視・管理を強化したい。ヨーロッパもゲノムバイオマーカーの臨床試験のガイドライン、3 局でジェノミック・バイオマーカーの本格的な取扱いが開始。アメリカは CLIA と FDA の対決色が強くなった。
・サンプルの品質。日本では JCCLS が進めており、検体の品質管理マニュアル承認版が昨年末に出された。そのほかには OECD や CLIA はガイドラインを出した。
・7 月に出たコンパニオン診断薬のガイドライン。ケミカルの承認をする部署、生物製剤の承認をする部署、IVD を承認する部署の 3 つが同時にこれを作って出した。医薬品と診断薬の両方の承認申請を出しなさい、両方の添付文書への記載をしなさいと。その代わり、開発時に治験薬として同時に IVD も臨床性能評価をやってもいい。
・対象となるのは、医薬品の開発者、診断薬の開発者。定義、管理する理由を明確にした。「コンパニオン診断薬の定義」。1.特定の治療薬によって利益を享受されると考えられる患者を同定するもの、層別化と言われるもの。2.特定の治療薬による治療の結果、重大な副作用のリスクが増大すると考えられる患者を同定するもの。3.安全性と薬効を向上させるための、治療の最適化を目的とした治療に対する反応のモニター。この 3 点にとって必須であるものをコンパニオン診断薬と呼ぶ。
・「アメリカではバイオマーカーの申請は医薬品と同時に出すのですか、それとも独立で出していいのですか」という質問を受けた。この中にはっきり「両方ある」と書かれている。
・「ベネフィット・リスク」。ベネフィット・リスクのガイドラインは、診断薬それぞれに関して、FDA が個々のガイドラインを決めるのではなく、医療機器の市販前の承認申請においては、ベネフィットとリスクをどう評価して、その評価に合わせて申請の仕方を決めなさいというガイドライン。これの背景は、患者にとって大きなリスクを負うような結論が出るものは、きちんと臨床試験をやって申請をしなさい、そうでないものは 510K で申請しなさいということ。

・IVDMIA というガイドラインが、2、3 年前に出されたが、正式版が出ないままになっている。それをこのベネフィット・リスクに置き換えている。たぶんこれからは IVDMIA のような診断機器・プラス・アルゴリズムのパターンの診断薬は、このベネフィット・リスクのガイドラインに合わせて評価をしていくことになるのではないか。ベネフィット・リスクは、安全性のデータと効果のデータとのバランスで評価。
・このようなガイドラインが出されたのが、昨年から今年で変わってきたこと。企業ヒアリング、たくさんの会社にアンケートを実施した。匿名でいいことにした。結論として、ガイドラインに期待する人の意見が多い。一致した意見として、普遍的なもので、厳しすぎるものはやめてくださいと。それから再現性や外部委託合成品の品質基準、有効の測定範囲、チップの品質の評価尺度、プロセスレポートの記載項目等についてはサジェスチョンをくださいという意見。
・いちばん注目を集めているのは SPIDIA というプロジェクト。ヨーロッパでキアゲン社が中心の 4 年間のプロジェクト。アカデミアを中心に試験が行われており、予算額は約 13 億円、ヨーロッパから 9 億円が補助。品質の管理の実験で、ヨーロッパの標準化団体 CEN と共同で標準化を進めている。サンプルとしては血清のプラズマ中の DNA、RNA の品質管理をやったが、サンプルを作るときにキアゲンの試薬を使いなさいという。もう少し経つと、具体的な結果が出てくる。
・CEN は、ISO に提案できるので、日本やアメリカが議論に入れないまま国際標準になってしまうのではないかという疑念があった。それはやらないと明言。
・アメリカのシリコンバレーで 5 社ほどインタビュー。アメリカは次世代シーケンサーばかりでマイクロアレイが下火になっているのではないかと思っていたが、RNA メーカーは希望を全く捨てていないで、FDA 承認の準備を進めていた。
・ヨーロッパは、バイオカーチスという新しいタイプのマイクロアレイを作っている会社。既に FDA に相談に行っている。
・次世代シーケンサー。MAQC はもともとマイクロアレイのクオリティーコントロール、最近Ⅲになり、次世代シーケンサーの標準化を進めている。イルミナと SOLID と Roche の 454 を使って、標準化を進めている。
・まとめ。国内外のガイドラインに関しては、FDA はコンパニオン診断デバイス、ベネフィット・リスク評価基準のガイドラインが出て、整備しつつある。個別化医療の実現に向けた動きが活発になっている。取扱いについても薬事に対応してきている。日本では検体管理のマニュアルができて、標準化に一石を投じている。JMAC でも JCCLS と共同で、臨床検体の品質管理、チップのシグナルまでの統一した品質管理の研究開発をスタートした。

3.4　欧米における DNA チップ関係の規制及び報告書

3.4.1　米国 FDA によるガイダンスの例 1（翻訳文）

第１回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成 23 年 11 月 16 日）として、FDA が公表した以下のガイダンス草案文書を配付した（本資料は平成 22 年度に翻訳配付した資料であるが本年度も必要なため配付した）。

「クラス II 特別規制ガイダンス文書 : 乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム : 2007 年 5 月 9 日」“Class II Special Controls: Gene Expression Profiling Test System for Breast Cancer Prognosis” (May 9, 2007)

クラス II 特別規制ガイダンス文書 :「乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム」文書発行日 : 2007 年 5 月 9 日

本書に関する質問については、Reena Philip へ問い合わせのこと。

（電話 : 240-276-1286 又は電子メール : reena.philip@fda.hhs.gov）

米国保健福祉省食品医薬品局医療機器放射線衛生センター

免疫学・血液学用機器部体外診断用機器評価・安全事務所

前書き

書面による意見や提言は、当局の検討材料としていつでも、Division of Dockets Management, Food and Drug Administration（食品医薬品局案件管理部）, 5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852 宛に提出してよい。或いは、http://www.fda.gov/dockets/ecomments 宛に電子媒体にて意見を寄せていただいても構わない。意見は全て、案件整理番号 2007D-0137 として特定願う。寄せられた意見については、当該文書が次に改正又は更新されるまで、当局による決定が下されない場合がある。

複本

複本は、http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1627.pdf にてインターネット経由で入手可能である。また dsmica@fda.hhs.gov 宛に電子メールにてガイダンスの電子コピーを請求する、若しくは 240-276-3151 宛にファクシミリにてハードコピーの送付を請求してもよい。請求の際は、文書番号 1627 として請求対象のガイダンスを特定願う。

目次

1. 序文
2. 背景
3. 適用範囲
4. 健康へのリスク
5. 機器の説明
   使用目的
   試験方法
   試験アルゴリズム

試験結果
6. 性能特性
分析前因子
品質管理
分析性能
臨床的妥当性確認
7. ソフトウェア
8. ラベリング

（本文）

産業界及び FDA 職員向けガイダンス

クラス II 特別規制ガイダンス文書：乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム

本ガイダンスは、この主題に関する食品医薬品局（FDA）の現在の考えを示すものである。これは何人のための権利、或いは何人に対する権利も創出又は付与するものではなく、また FDA 或いは一般市民に義務を負わせる働きを有するものでもない。ある代替的アプローチが、適用可能な制定法や規制の要件を満たすものであれば、それを利用してもよい。代替的アプローチについて議論を希望する場合、本ガイダンスの履行に責任を負う FDA 職員へ連絡されたい。適切な FDA 職員を特定できない場合、このガイダンスのタイトル頁に記載の電話番号へ問い合わせのこと。

1. 序文

本ガイダンス文書は、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムをクラス II（特別規制）へ分類することを裏付けるための特別規制として作成された。乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムとは、同義遺伝子の RNA 発現水準を測定し、そしてこの情報を統合して、従前に診断された乳癌の予後の支援となるシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）を得るための機器を指す。

本ガイダンスでは、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムの市販前届出及びラベリングに関する、製造者向けの勧告を提示する。本書に記載の勧告は、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）や遺伝子発現マイクロアレイなど、癌の予後に利用される RNA アッセイに適用可能である。乳癌の予後のための遺伝子発現試験システムにおいては、医師が臨床病理学的因子と併せて癌の再発（遠隔転移など）リスクを評価する際に予後マーカーとして利用できる結果を得るための測定に適用される。

この種の予後試験は、生物学的特徴（例：特定の疾患進行段階に達した 50 歳以上の女性）、或いは以前から定義されている処置（例：術後補助治療を受けていない女性）など、予め定義された一連の特性が似通った患者について、試験結果が転帰の変動の説明となる類の試験である。

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムは、診断、或いは治療法に対する応答の予測や検出、或いは患者にとって最適な治療法の選定を意図するものではない。本ガイダンスでは予測マーカーは取り上

げない。これは予後マーカーと明確に区別され、何故なら予測マーカーは治療法に対する応答を予測するものだからである。[1]

本ガイダンスは、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムの分類を公表する Federal Register（連邦広報）での通知と併せて発行される。乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム向けの 510(k)市販前届出を提出する企業は、この特別規制ガイダンスで対象とされる問題点への対応を要することとなる。ただし、係る企業は自社の機器がガイダンスの要件を満たす旨を提示する、或いは別な方法で安全性及び実効性の保証に相当するものを提供するだけでよい。

FDA のガイダンス文書は、本ガイダンスを含め、法的強制力のある責任を規定するものではない。むしろ、ガイダンス文書はある主題に関する当局の現在の考えを記述するものであり、特定の規制要件或いは法的要件に言及していない限り、単に勧告と見なすべきである。当局のガイダンスにおいて、should（～すべきである）という語句の使用は、何らかの提言或いは勧告ではあっても要求事項ではないことを意味する。

最も負担の少ないアプローチ

本ガイダンス文書で特定される問題点は、機器が市販可能となる前に対処すべきであると当方が考えるものに相当する。ガイダンスの作成に当たり、当方は当局の意思決定に対する関連の法定基準を入念に検討した。また当方は、ガイダンスの遵守及び当方が特定した問題点への対処を試みる際に貴殿が負うと思われる負担についても検討した。当方としては、ガイダンス文書において提示される問題点に対処するための、最も負担の少ないアプローチを検討したと考える。しかし、問題点に対処するための、さらに負担の少ない方法があると考えるならば、「最も負担の少ない問題解決のためのアプローチ案」の文書に概要が記されている手順に従うべきである。この文書は当センターのウェブページ、http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html より入手可能である。

2. 背景

FDA は、特別規制は、一般的な規制と併用した場合、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムの安全性と実効性を合理的に保証するに足る、十分なものとなるであろうと考える。この一般的な型の機器の市販を意図する製造者は、以下の事項を行うべきである：（1）21 CFR 807 のサブパート E に記載の市販前届出要件を含め、連邦食品・医薬品・化粧品法（以下、「当該法」という）の一般的規制に従うこと、（2）本ガイダンスで特定される、当該機器に関連する特有の健康上のリスクに対処すること、及び（3）機器の市販に先立ち、実質的同等性判定を FDA から取得すること。

本ガイダンス文書では、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システム向けの分類規定及び製品コードを特定する（第 3 節「適用範囲」参照）。加えて、本ガイダンス文書の他の節では健康へのリスクを特定し、諸対策について記述するが、その対策は、製造者がそれに従い、一般的規制と併用されれば、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムに伴うリスクに概ね対処し、また時宜に適う市販前届出（510(k)）の審査及び認可に結び付くことになる。本書は、市販前届出の提出書類における特定の内容要件に関

するFDAの文書を補完するものである。また21 CFR 807.87及びその他、この主題に関する「市販前届出：510(k)」等のFDA文書も参照すべきである。係る文書はhttp://www.fda.gov/cdrh/devadvice/314.html より入手可能である。

市販前届出510(k)には、FDAへ提出可能なものとして通常版、特別版及び簡易版の3種類がある。特別版及び簡易版の510(k)方式は、510(k)の審査過程の合理化に役立つよう考案されたもので、「新510(k)パラダイム - 市販前届出における実質的同等性の立証。最終ガイダンス」（http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html）に説明が掲載されている。簡易版510(k)は、FDA公認の合意規格、特別規制、又はFDAガイダンス文書を信頼することにより、510(k)に記載のデータの審査を簡略化する手段を提供すると共に、新しい機器の実質的同等性を実証する負担を最小限に軽減する手段にもなる。簡易版及び通常版の510(k)の内容及び形式に関するガイダンスは、http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1567.html に掲載されている。また付加的情報については、当該法の第514(c)(1)(B)節、並びにFDAガイダンス「実質的同等性の判定における規格の用途」（http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.pdf）も参照のこと。特別版510(k)は、認可済みの自社製機器の変更を検討している製造者向けに用意されている。特別版510(k)の作成方法に関する情報は、http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3144.html より入手可能である。

3. 適用範囲

本書の適用範囲は、21 CFR 866.6040の記述通り、以下の機器に限定される（製品コードNYI）。

21 CFR 866.6040 - 乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムとは、同義遺伝子のRNA発現水準を測定し、そしてこの情報を統合して、従前に診断された乳癌の予後の支援となるシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）を得るための機器を指す。
従来、予後という言葉は、処置を施されていない患者（本書の文脈で言えば、術後補助治療を受けていない患者）を指す。しかしながら、単一の治療法しか受けない女性（例：エストロゲン受容体（ER）陽性となり、タモキシフェンだけで治療を受ける女性）のために、予測される転帰に関する情報を提供することは、乳癌の予後の面で臨床的有用性もあり、本ガイダンスの適用範囲に該当する。

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムは、臨床多重試験システム用の計装が必要となる可能性のある試験である。臨床多重試験システム用の計装は、21 CFR 862.2570の規制対象である。係る計装に関するガイダンスは、FDAの「産業界及びFDA職員向けガイダンス：クラスII特別規制ガイダンス文書：臨床多重検査システム用計装」[2]に掲載されている。貴殿が扱う乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムに、そのアッセイ向けの臨床多重試験システムが含まれる場合、当該のアッセイ及び計装双方に関する情報を、単一の510(k)にまとめて提出してよい。計装機器の製造者が計装についてのみ510(k)を提出することを望む場合、アッセイに関する市販前届出と併せて510(k)を提出してよい。

4. 健康へのリスク

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムは、乳癌患者の臨床評価に役立つ予後情報の提供が目的である。この機器が適応症に応じて機能を果たすことができなければ、誤った試験結果に結び付くおそれがある。偽陽性の結果は患者をリスクが高い方の集団に誤って区分することに結び付き、また偽陰性の結果は患者をリスクが低い方の集団に誤って区分することに結び付く。癌再発リスクを誤って区分すると、心理的苦痛を伴う不的確な予後、不正確なカウンセリング、次善的な患者の世話に結び付くおそれがある。

下記の表に、FDA はこの機器の使用に際し全般的に伴う、健康へのリスクを特定した。特定されたリスクについて推奨される軽減対策を、下表に記載の通り、本ガイダンス文書で記述する。市販前届出を提出する前に、貴殿の機器特有の別なリスクも全て特定するため、リスク分析を実施すべきである。リスクは、用いられる発現アッセイの種類、試験の目的、試料の種類、結果の利用形態に応じて変化し得る。市販前届出において、リスク分析手法について説明すべきである。本書で特定されるリスクに対処するための代替アプローチを用いる場合、或いは本書に記載のものとは別のリスクが特定された場合、そのリスクに対処するため貴殿が用いたアプローチを裏付ける、十分な詳細情報を提示すべきである。

特定されたリスク：
・試験が適切な性能を発揮できないこと、例えば試薬、計装、データ管理、或いはソフトウェアの不具合が原因で結果が不正確であったり結果が出なかったりすると、偽陽性又は偽陰性の結果や、不的確な予後を招くおそれがある。
・試験結果を適正に解釈できないこと
推奨される軽減対策：
・第 6 節及び第 7 節
・第 5 節（「試験結果」の節参照）及び第 8 節

5. 機器の説明

510(k)提出書類において、規定、製品コード、及び合法的に市販されている属性機器を特定すべきである。属性機器と比較した場合の貴殿の機器のあらゆる側面について、FDA が効率的に審査する際に役立つよう、属性機器と貴殿の機器の類似性及び相違点の概略をまとめた表を添付すべきである。

新しい機器を審査する際の主な論点は、特定の使用目的、試験対象標本の種類、そして利用する技術である。新しい機器を適切に説明できるよう、記述的情報に加え、機器の技術に関連のある、適切な査読審査文献の参照を提示してもよい。

乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムについて、適切に特性評価できるよう、以下に挙げる記述的情報を記載すべきである。

使用目的

使用目的においては、試験の測定要素、試験の利用対象となる臨床的適応症、試験において意図する特定の集団を指定すべきである。臨床成績が実証された患者に関する臨床的記述及び人口学的記述も盛り込むべきである（例：性別、年齢、リンパ節の状態、腫瘍の種類、腫瘍のサイズなど）。使用目的においては、試験が定性的か定量的かの区別も指定すべきである。試験が単一の試験所での利用を意図される場合、この情報も使用目的に盛り込むべきである。

試験方法

貴殿の機器で用いる方法論について、詳述すべきである。例えば、以下に挙げる要素について、貴殿の機器に当てはまる範囲で記述すべきである。

・ 試験プラットフォーム（例：RT-PCR 又は発現アレイ）。
・ アレイ又はその他、空間的に固定されるプラットフォームの構成及び空間配置。
・ アッセイ要素、特に正規化に使用される遺伝子、ハイブリダイゼーションの指標、品質管理などのパラメータに関する記述。
・ 試料のキャリーオーバー又は汚染の可能性の評価方法。
・ アッセイの制限因子（例：ハイブリダイゼーションの飽和水準、最大サイクル数）。
・ アレイに関する下記の要素：
  _ 固体表面へのプローブ材料の取付方法。
  _ ハイブリダイゼーションの条件、洗浄手順及び乾燥条件（例：温度、所要時間）。
・ 重要な配列に対するプローブの特異性、特に偽遺伝子又は配列関連遺伝子が存在する場合の特異性。
・ 腫瘍又は代替標本が抽出されてから試料の処理に至るまでの試料採集及び取扱い方法。
・ 貴殿が実施する又は使用者に提供する、或いは使用を推奨する RNA 抽出方法。
・ 試料抽出物における RNA の完全性を確保するための方法。
・ 提供される又は使用を推奨される試薬の成分及びシステム内での試薬の機能（例：緩衝剤、酵素、蛍光染料、化学発光試薬、その他のシグナル伝達／増幅試薬）。
・ 貴殿の機器に必要な計装（構成要素及びシステム内におけるそれらの機能を含む）
・ 計装により生成される出力の種類及びシステムパラメータ（例：測定範囲）。
・ 生データから最終的な予後結果に至るまでの計算処理過程（例：原初のシグナルが予後シグナルへ変換される形態）。これはデータセットにおける欠落データや明白な問題点の特定及び解決のための十分ソフトウェア制御が含まれることになる。正規化のためのバックグラウンドに対する調整について記述すること。
・ 貴殿が使用者へ推奨又は提供する外部制御。
・ 内部制御及びシステム内での内部制御特有の機能に関する記述。
・ （該当する場合）当該試験方法について記述した、関連のある査読審査文献の参照。
・ 非標準の器具又は方法に関する図解又は写真（用意できる場合）。

貴殿の機器に該当する場合、下記の懸案に対処するために用いられる品質管理設計仕様について記述すべきである。

・ アッセイの特徴（プローブ等）の正しい配置及び識別情報。
・ 多重試験において標的分子が多数の様々なプローブと接触することになる場合、特異的及び非特異的なプロ

ーブの交差ハイブリダイゼーションの可能性。
・　多重試験において多数のプローブが製造工程内で取り扱われる場合、プローブの交差汚染の防止。

試験アルゴリズム

これらの種類の試験機器で乳癌の予後の予測に用いられるアルゴリズムは、多くの場合斬新で独自仕様かつ複雑なもので、また試験機器における最も重要な要素に属することが多いと考えられる。該当する場合、以下を提供すべきである。

・　アルゴリズムのアーキテクチャ及び実装に関する詳細な記述。
・　試験で使用されるパターン又は分類子の発見及び妥当性確認に使用されたデータセットに関する詳細な記述（多くの場合「訓練」セット、独立的な「試験」セットと称される）。これはデータの源泉となった試料の選定に用いられた原則（臨床経歴、人口統計学、マトリックス、地理的起源など）、試料サイズ、データセットを統合する際に前提とした想定条件を含む。
・　成績尺度（独立的臨床データセットを用いる内部的妥当性確認及び外部的妥当性確認）及びそれらの取得方法に関する詳細な記述。

場合によっては、機器やアルゴリズムが製品開発の進行につれて進化してゆくこともある。提出書類に記載される最終的な機器とその機器用のアルゴリズムを使用して得られたデータを提供すべきである。

試験結果

臨床医向けに生成される試験報告書の見本（例：プリントアウトしたもの）を提供すべきである。試験報告書には、発注者である医師やその他の医療従事者が理解できる適切な情報を記載すべきである。試験報告書の臨床的妥当性確認データセットにおいて、試験成績に言及すべきである（例：「この試験は臨床的母集団を対象に行われ、分析の結果、低リスク患者については 5 年経過時の無転移生存の確率が 92%であることが判明した。高リスク患者については 5 年経過時の無転移生存の確率が 60%であることが判明した」）。試験報告書には他にも、臨床的妥当性確認データセットを使用して算出した、低リスク患者及び高リスク患者に関するカプラン・マイヤー生存曲線等の記述的情報を記載してよい。

6.　性能特性

510(k)において、下記に概要を示す性能特性それぞれの評価に用いた試験設計について詳述すべきである。

分析前因子

分析前因子に関する考察は、質の高い遺伝子検査に不可欠である。

標本採集

試料の採集、輸送及び保管について、貴殿が推奨する選択肢を全て評価すべきである（例：RNA 保存用固定剤、冷凍・固定パラフィン埋め込み腫瘍組織）。試験ラベルで推奨されるものと同じ方法で取り扱われる標本を使用して、試験の妥当性が確認されることを確保すべきである。腫瘍の切除から保存に至るまでの許容経過時間（例：急速冷凍、固化等の方法による処理）が、標本を一様に許容できる結果となることについて、妥当性を確認すべきである。標本の輸送条件を指定すべきである。輸送条件が、試料の完全性を保つ上で、また輸送条件の変動の許容限度（例：輸送所要時間、必要な冷却剤の量）を判定する上で適切であることについても、妥当性を確認すべきである。

適切な保管条件について妥当性を確認する際は、試料及び抽出された RNA 生産物の双方を対象に含めるべきである。

RNA 抽出

試験キットに RNA の抽出及び調製用の試薬を用意する意向の場合、分析前過程の各段階において、試薬が生産物の再現性、正確性及び安定性に及ぼす影響の妥当性を確認し、研究設計及び結果を 510(k)提出書類に記載すべきである。外部施設で研究（例：再現性、方法比較）を行う場合、分析前過程の評価を含めるべきである。

試験キットに RNA の抽出及び調製用の試薬を用意する意向でない場合、的確な試験結果を得られる RNA の十分な質を確保できるよう、適切な仕様を定めるべきである。仕様の例として OD260/OD280 比、リボソーム RNA 比（28S/18S）、RNA の完全性の測定など挙げられる。研究専用試薬（RUO）は一切、推奨すべきでない。

品質管理

この種の遺伝子発現プロファイリング試験システム向けに、様々なレベルの品質管理対策を検討すべきである。管理対策においては、1）試料／生検の質、2）RNA の質、そして 3）工程品質、これら 3 項目に関する情報を提供すべきである。工程品質管理対策は、RNA ラベリング、増幅、ハイブリダイゼーション、スキャニング及び正規化を含め、ただしこれらに限らず、工程全体を反映すべきである。

管理対策においては、試料の組成及び RNA 濃度の概要を示すことにより、システムの正当性を適度に疑うほか、カットオフを中心とする再現性への対処も可能とすべきである。

品質管理及び較正に関して、以下の項目について記述すべきである。

・　システムに含める、又はシステム向けに推奨する様々な管理対策の性質及び機能。係る管理対策においては、全ての段階及び極めて重要な反応が汚染或いは交差ハイブリダイゼーションを伴うことなく進行したかどうか、使用者が判断できるようにすべきである。
・　値の割当方法（相対値又は絶対値）及び管理対策及び較正材料の妥当性確認（該当する場合）。
・　要求される仕様に計装が適合していない状態の検出に利用可能な管理パラメータ。

分析性能

試作機ではなく最終版の機器を使用して、全ての分析性能研究を実施すべきである。貴殿がアッセイ（例：組織生検、針生検）向けに推奨する RNA の調達源全てに由来するアッセイについて、RNA 抽出も含め、性能を評価すべきである。当方は、下記の性能特性について記述するよう勧告する。

標本要件

貴殿が指定する標本要件が、所定の正確性及び精度基準の範囲内における貴殿の試験の診断パターン又は分類子を特定する上で十分であることについて、妥当性を確認すべきである。以下の項目を判定すべきである。

・　許容可能なアッセイを貴殿の機器で実施するために必要な組織量の最低基準。
・　許容可能な結果を出すために必要な、標本中の腫瘍細胞の割合の最低基準（例：ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色による判定）。
・　許容可能な壊死組織又は出血性組織の割合の最低基準（該当する場合）。
・　アッセイにおいて、機器が一定の正確性及び精度基準を満たす信頼性のある結果を出すことのできる、RNA/cRNA 濃度及び腫瘍標本量の下限及び上限。

複雑なアルゴリズムを用いてシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）を生成するアッセイの場合、RNA 濃度及び／又は腫瘍細胞の割合が、精度尺度で示されるアッセイ結果の信頼性を落とすことがないよう配慮すべきである。

分析上の特異性／干渉

該当する場合、貴殿の機器における非特異増幅、非特異的ハイブリダイゼーション及び交差ハイブリダイゼーションの可能性を評価すべきである。

潜在的干渉物質が、標本中に存在する（例：脂肪細胞、血液）、或いは標本の採集時（例：人工物の破片など環境的影響）及び試料の調製時に混入するおそれがある。従って、貴殿の仕様は、干渉するおそれのある物質による影響の存在を一切排除できるよう、適切なものであるべきである。

カットオフ

提出書類において、カットオフをどのように判定したか、またこのカットオフ値の妥当性がどのように確認されたかについて、説明すべきである。カットオフは、貴殿の分類子策定方針に適する統計手法を用いて確立されるべきである。アッセイに曖昧な領域がある場合、その曖昧な領域の限度をどのように判定したか、説明すべきである。確立されたカットオフ（及び該当する場合は曖昧な領域）を用いる貴殿の機器の性能について、貴殿の機器に関して定義された使用目的に合致する独立的母集団を対象に、妥当性を確認すべきである。

精度（反復性／再現性）

貴殿の機器の精度（即ち反復性／再現性）を実証するデータを提供すべきである。CLSI（臨床検査標準化協会）の文書、「臨床用化学機器の精度性能評価」（CLSI ガイドライン EP5-A）及び「定性的試験性能の評価のための使用者手順書」（CLSI ガイドライン EP12-A）に、性能に関する主張を立証するための実験設計、計算処理及び形式の策定に役立つと考えられるガイドラインが記載されている。理想的には、精度研究においてアッセイの変動性の原因となる要素を全て特定すべきである。報告可能な個々の分類子の全範囲にわたる（例：高リスク、

低リスク、境界域）個々の分類子について、性能特性を立証すべきである。精度に影響を及ぼす付加的因子として貴殿が考慮すべき事項の例として、以下が挙げられる。

・　再現性試験に使用する試料が、貴殿が試験ラベリングで推奨するよう計画している手順に従って、臨床標本（例：組織生検）を原料として試験現場にて加工されることを確保すること。

・　アッセイが複数の試験所で実施されることを意図する場合、3 箇所以上の試験所を対象に含め、各試験所に複数の作業者が所在すること。作業者は、アッセイの潜在的使用者を教育及び経験の面で反映する人物であるべきである。試験システムの市販後に貴殿が使用者の訓練を意図している範囲と同じ範囲に限り、訓練を実施すべきである。

・　アッセイが単一の試験所実施されることを意図する場合、当該試験所に複数の作業者が所在すること。

・　複数の製品ロット（例：複数ロットの試薬、複数ロットのプライマー及びプローブ（RT-PCR 用）、複数ロットのアレイ）、及び複数の器具を対象に含めること。

・　試験で検出可能な全ての区分（例：高リスク、低リスク、境界域）を代表する、適切な試験試料を使用すること。

・　該当する場合、染料取り込みの際にバイアスが生じないことを確保するため、染料逆転実験を行うこと。

・　該当する場合、試料ラベリング手順の再現性を実証すること。

510(k)における研究設計に関する記述の中で、評価中にどの要因（例：計装の較正、試薬のロット、作業者）が一定に保たれたか、またどの要因が変動したか特定すると共に、データの評価に用いられた計算処理及び統計分析について記述すべきである。

安定性研究

試薬及び器具の実時間安定性を判定するための研究設計、また該当する場合は加速安定性及びストレス試験の条件及び結果について記述すべきである。各研究について、許容基準値の選定方法を記述すべきである。

計装の妥当性確認

複数のシグナルを測定し選別する計装及びシステム、並びに他の複雑な試験所用計装のうち、まだ認可を受けていないものについて、ガイダンス文書「クラス II 特別規制ガイダンス文書：臨床多重検査システム用計装」[3]を参照して、計装の認可を裏付けるために提供すべきデータの種類に関する詳細を確認すること。

臨床的妥当性確認

臨床研究を基に、貴殿の機器の用途及び主張に対する適応を裏付けるデータを提供すべきである。臨床的妥当性確認研究においては、意図される使用対象母集団に属し、かつ貴殿がシグネチャー（パターン又は分類子又は指標）の策定に使用した標本と無関係な患者試料を使用すべきである。個々及び臨床研究に関するプロトコール（包含基準及び除外基準、研究のエンドポイント、許容基準を含む）と、提案される使用目的をその研究がどのように裏付けるかについて記述すべきである。臨床的妥当性研究に基づく処理後のデータ（即ち予後の結果）と併せて、生データも提出すべきである。

臨床的妥当性確認研究の場合、妥当性確認データセットは、地理的所在地の異なる 3 箇所以上の臨床現場から集

めた臨床試料で構成されるべきである。なるべく、研究は米国国民を対象とする範囲内で実施されることが望ましい。研究を米国外で実施する場合、米国の臨床慣行や人口動態と貴殿の研究の関連性を実証する文書の作成が必要となる。

貴殿特有の機器の臨床的妥当性及び有用性が、既に確立された科学的枠組みや十分な規模の証拠により裏付けられる場合、貴殿の主張を裏付ける査読審査文献の参照を提出してもよい。これらの資料には、適切な母集団を試験対象とする複数の研究を含めるべきである。貴殿の機器の使用に対する適応を、これらの文献で十分に裏付けられない場合、貴殿の機器に関する主張を裏付ける研究を実施すべきである。前向き研究で集められ保管されている試料に関する遡及的分析は、一連の研究におけるバイアスを特定し、全て排除又は軽減するための適切な措置が講じられるなら、許容可能となり得る。当方は、貴殿特有の研究案が適切であるか否か、FDA と協議して判断するよう勧告する。

臨床的転帰との比較を用いての正確性

臨床的真実：貴殿の機器の性能を FDA が判断できるよう、臨床的妥当性確認研究において全ての患者に用いられる臨床的転帰の尺度、並びにその尺度を取得した方法を明確にすべきである。

エンドポイント：貴殿の機器について、適切な予後のエンドポイントを記述すべきである。例として 1）手術から遠隔転移までの期間、2）総体的な生存（手術から何らかの原因での死亡に至るまでの期間と定義される）、3）無病生存（手術から再発（局所）、第 2 の原発性乳癌、遠隔転移、若しくは何らかの原因での死亡に至るまでの期間と定義される）、などが挙げられる。例えば、カプラン・マイヤーの積極限推定量は、これらのエンドポイントのうち 1 つ又は複数について、time-to-event（事象が発生するまでの経過期間）曲線の表示に利用できる。一定の時間間隔における 95%両側信頼区間を含められる場合もあるが、
使用対象母集団によって実際の時間が異なってくる可能性がある（例：5 年経過時の事象が関連性を持つ患者群もあれば、そうでもない患者群も存在する）。或いは、モデル想定条件に適合すれば、連続値リスク記述子（例：ハザード比）を利用できる場合もある。

妥当性確認方針：遺伝子シグネチャーの妥当性確認に用いられる方法を提示すべきである。この方法は、臨床プロトコール及び統計分析プランを含むべきである。臨床データは、遺伝子シグネチャーの開発に用いられたものではなく、新規のデータセットとすべきで、また患者は当該機器の使用対象母集団を代表する患者であるべきである。統計的アプローチについて、「ハザード比」の推定（time-to-event データに関する統計手法を用いて計算を行う推定）を利用して、ある事象の相対リスクを高リスク集団と低リスク集団を比較して定量化することが候補に挙げられる。妥当性確認向けの統計分析プランには、臨床研究において関心の的となる相対リスクに関する仮説を含めるべきで、例えば 5 年以内に転移癌が発達するリスクは、遺伝子発現プロファイル x により推定可能である。仮説上の相対リスクは、予後マーカーとしての遺伝子シグネチャーの妥当性を立証する、臨床的に関連性のある差異であるべきである。

臨床研究は、この仮説を実証するに足る十分な統計的検出力を得られる規模で実施すべきである。注意点として、経時的研究においては一部の患者が調査を打ち切られることになり、例えばある女性が研究終了前に心臓疾患な

ど乳癌と無関係な原因で死亡する場合がそうであるが、当方としては、そのような事例も全て分析に含めることを期待したいところである。多数の統計手法が、貴殿が 510(k)の提出に先立って確認すべき想定条件に依拠するものである（例：コックス回帰モデルにおける比例ハザード）。研究の範囲内での患者に関する記述的統計はもとより、特定の患者群に関する生存曲線、或いは貴殿のエンドポイントに関連するリスクの推定値（例：5 年以内に転移性疾患を発症する患者の割合の推定値も含め、この臨床的妥当性確認研究の概要を提示すべきである。

予後成績は、転移性疾患の確率又はリスクに関して、以下の通り測定可能である。

（1） P（機器の転帰が「転移性疾患のリスクは低い」とされる前提で 5 年以内に転移性疾患の発症なし）

（2） P（機器の転帰が「転移性疾患のリスクは高い」とされる前提で 5 年以内に転移性疾患の発症あり）

注意点として、（1）は陰性予測値の定義と一致し、（2）は陽性予測値の定義と一致する。当方は貴殿に対し、それぞれについて 95%信頼区間を報告するよう求める。成績は、中軸的研究における「5 年以内における転移性疾患」の有病率の影響を受けることになる。従って、研究対象コホートにおける目標エンドポイントの有病率を報告すべきである。

貴殿の機器に関する結果を用いた一次分析に加え、貴殿の機器が「付加価値を持つ」ものであり、また医師へ提供可能な臨床データを検討した後であってもなお、予後に関する追加情報を提供するものであることを実証する分析結果も提示すべきである。乳癌の場合、様々な情報源から予後値に関する情報がもたらされる（例えば患者の年齢、ER 状態、腫瘍のサイズ及び等級は定常的に評価される）。付加的な予後値を現在の臨床慣行で得られる定常的情報と比較したものを実証する情報を､提供すべきである｡コックス回帰モデルが検討対象となり得る。

検討対象として適切な情報は、関心の的となる研究対象集団の如何によって変動し得る。当方は、研究の実施に先立ち、貴殿特有の研究案について FDA と協議するよう勧告する。

研究試料

前向き試料が好まれる一方、備蓄分からの十分に特性評価された試料を臨床的妥当性確認研究に利用してもよいが、採集又は選定のバイアスが一切なく、かつ患者の経歴及び適切な転帰情報を入手可能であることが条件である。　選定（包含／除外）基準について全面的に記述し、また試料に関連する特徴又は制限を特性評価すべきである（前向き試料か備蓄分からの試料かのいずれを問わない）。患者の人口学的データや疾患の特徴、並びに使用目的及び研究対象母集団において関連のある転帰の有病率について記述すべきである。試料の選定は、試料の完全性、保管期間及び腫瘍サイズなどバイアスの発生源を最小限に抑えられる方法で行うべきである。当方は貴殿に対し、備蓄試料を使用して中軸的研究を実施する前に、FDA に相談するよう勧告する。

臨床材料から的確な結果を得られることを実証するため、使用目的において貴殿が主張する全てのマトリックス（例：冷凍又はホルマリン固定、パラフィン埋め込み（FFPE）、或いは核酸保存料内に採集されたもの）に由来する臨床試料を使用すべきである。適切な試料サイズは、精度／再現性、界面及びその他、試験の性能特性等の要因に左右される。当方は、貴殿の研究試料サイズの裏付けとなる統計手法を用いて、正当化自由を提示するよう勧告する。貴殿が臨床研究で使用する試料について、遡及的に検証された試料の保管及び輸送がアッセイ結

果に影響を及ぼしていないことを実証するデータを提供すべきである。

試料の採集及び輸送の条件
時間及び温度の推奨条件の下で保管／輸送され、指定された回数の冷凍／融解（該当する場合）処理を施された標本アリコートの分析結果を用いて、推奨される保管期間及び温度が試料の安定性及び回復に及ぼす影響を評価すべきである。こうした類の研究の場合、試料の安定性パラメータ全てに対する許容基準を明記すべきである。

7. ソフトウェア

貴殿のシステムにソフトウェアが含まれる場合、懸念度に応じて詳細に記されたソフトウェア添付資料を提出すべきである（「医療機器に含まれるソフトウェアの市販前提出書類の内容に関するガイダンス」[6] 参照）。危険の軽減より先に、懸念度を判断すべきである。この種の体外診断用機器は中程度の懸念度と見なされ、それはソフトウェアの不具合が患者に間接的に影響を及ぼす可能性があることや、医療提供者や患者が正確な情報を得られないことが原因で負傷を招く結果となるおそれがあるためでる。

FDA の審査用にソフトウェア添付資料を準備する場合、適宜、以下の点を考慮に入れるべきである。

・ ソフトウェアの設計に関する十分な記述。使用目的の範囲を超えた用途を特に支援するような設計のユーティリティを含めるべきではない。また、設計においてはプライバシーとセキュリティの問題を考慮すべきである。こうした課題の一部について、医療保険の相互運用性および説明責任に関する法律（HIPAA）に関するウェブサイト、http://aspe.os.dhhs.gov/admnsimp で情報を得られる場合がある。

・ 機器の設計、並びに信号の検出及び分析、データ保存、誤った患者報告に関連するシステム通信及びサイバーセキュリティ、計装の不具合、操作者の安全といった、サブシステム・コンポーネントの不具合による影響に関する、批判的思考に基づく危険分析。
・ 実質的同等性の実証を目的に提出される、当該バージョンのソフトウェアに関する完全な検証と妥当性確認に（V & V）の文書化。また、アッセイソフトウェアと計装用ソフトウェアの互換性の妥当性確認に関する情報も提供すべきである。

・ 510(k)の記載情報が、リリースバージョン以外のバージョンに基づいている場合、相違点を全て特定し、こうした相違点（未解決の異常も含め）が機器の安全性や実効性にどう影響するかについて詳述すること。

以下に挙げるのは、FDA の規制に沿った優良なソフトウェアのライフサイクル慣行の下で、機器の開発および維持の一助となる、付加的な参考資料である。
・ ソフトウェア妥当性確認の一般原則、産業界及び FDA 職員向け最終ガイダンス。FDA のウェブサイト、http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf より入手可能。
・ 医療機器における既製ソフトウェア利用ガイダンス（最終版）。FDA のウェブサイト、http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/585.pdf より入手可能。
・ 21 CFR 820.30 Subpart C - 品質システム規制に対する設計管理。

・ ISO 14971-1、医療機器 - リスク管理 - 第 1 部：リスク分析の適用。
・ AAMI SW68:2001、医療機器ソフトウェア - ソフトウェアのライフサイクルプロセス。

8. ラベリング

市販前届出には、21 CFR 807.87(e)の要件を満たす、十分に詳細な内容のラベリングが含まれるべきである。最終的なラベリングが 510(k)の認可に必要となるわけではないが、体外診断機器向けの最終ラベリングは、体外診断機器が州間取引に導入される前に、21 CFR 809.10 の要件に準拠しなければならない。下記の勧告は、これらの要件を満たすラベリングの作成の支援とすることが狙いである。

単一の試験所で実施されることを意図され、パッケージ化される機器の一要素として添付資料を配布しない試験システムの場合、製造者は、一般にアクセス可能な FDA の 510(k)データベースウェブサイト（http://www.accessdata.fda.gov）に掲載された 510(k)の要約及び／又は決定要約文書への参照リンクを試験報告書様式に記載することにより、使用者がラベリング情報を入手できるよう対応すべきである。

使用目的
使用目的においては、試験の測定要素、試験の利用対象となる臨床的適応症、試験において意図する特定の集団を指定すべきである。臨床成績が実証された患者に関する臨床的記述及び人口学的記述も盛り込むべきである（例：性別、年齢、リンパ節の状態、腫瘍の種類、腫瘍のサイズなど）。使用目的においては、試験が定性的か定量的かの区別も指定すべきである。試験が単一の試験所での利用を意図される場合、この情報も使用目的に盛り込むべきである。

機器に関する記述
貴殿の機器で用いられる試験方法について記述すべきである。

全般的手順
医師による試料採取から結果の報告に至るまで、分析手順に関する全般的記述を盛り込むべきである。

使用上の指示事項
貴殿の機器の技術的特徴や機器の使用方法を正確に説明する、明瞭かつ簡潔な取扱説明書を提供すべきである。取扱説明書は、機器の特徴や安全かつ効果的な機器の使用方法について、使用者が積極的に精通することを奨励する内容であるべきである。

取扱い及び保管の条件に関する指示も記載すべきである。また貴殿が使用者に推奨する、開放状態及び閉鎖状態での保管条件下における安定性についても記述すべきである（即ち有効期限の日付表記）。

品質管理
品質管理上の勧告を、添付資料に記載すべきである。これはアッセイに用いられるべき管理対策の内容や、管理材料について予測される結果に関する明瞭な説明も含むべきである。

注意、警告及び制限

アッセイの制限をラベルに明記すべきである。この部分には、医師が試験を指示する前に知っておく必要がある適切な制限及び警告が含まれるべきである。

貴殿のアッセイに関連する制限や警告に加え、乳癌の予後のための遺伝子発現プロファイリング試験システムには、以下に挙げる制限が盛り込まれるべきである。

・ このアッセイの結果を診断に利用すべきではない。
・ このアッセイの結果を、治療法に対する応答の予測、或いは最適な治療法の選定に利用すべきではない。
・ このアッセイの結果を、治療法の除外に利用すべきではない。
・ 結果は研究対象とされた患者サンプルの集団に限定される旨を説明する記述、例えば「本研究では術後の補助治療を受けなかった女性を母集団とする備蓄サンプルのみ使用した」、或いは「本研究の対象助成は特定の母集団を代表するに過ぎない」といった記述。

性能特性

添付資料において、第 6 節に記載の研究設計や研究結果について、使用者が試験結果を解釈する際に役立つと思われる要約を記載すべきである。このセクションには、臨床的（即ち医学的）及び分析的（即ち技術的）性能特性に関する記述を盛り込むべきである。臨床的性能特性には、臨床的研究妥当性確認の要約を盛り込むべきである。分析的性能特性には、研究の結果と用いられた方法論に関する記述を盛り込むべきである。

結果の解釈

患者特有の結果を伝えるために使われる「分類」、「パターン」、「スコア」、或いは「指数」を明瞭に定義すべきである。報告書で引用される予後エンドポイント（遠隔転移が生じるまでの期間、或いは総体的な生存及び無病生存など）は、機器の臨床的妥当性確認に用いられた臨床試験の結果を基本とすべきである。

期待値

このセクションには、試験の期待値及び結果の説明を盛り込むべきである（例：「高リスクとは基準群に属する患者の x%が 5 年以内に遠隔転移を生じたことを意味する」、「再発スコア 7 とは、（中略）を意味する」）。また、期待値の判定に用いられた母集団のサンプルの数、年齢、性別、人口学的データも記載すべきである。

[1.] Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol. 2005;23(9):2020 – 2027.

[2.] “Class II Special Controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems”

[3.] “Class II Special Controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems”

[4.] Five years is used in this section, as an example of a minimum time point. It is possible that some studies may have endpoints exceeding five years.

[5.] The use of banked leftover specimens is discussed in FDA’s guidance “Guidance on Informed Consent for In Vitro Diagnostic Device Studies Using Leftover Human Specimens that are Not Individually Identifiable.”

[6.]"Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices".

3.4.2　米国 FDA によるガイダンスの例 2（翻訳文）

第２回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成 24 年 1 月 12 日）として、FDA が公表した以下のクラス II 特別規制ガイダンス文書を翻訳して配付した。

「産業向けガイダンス：薬理ゲノミクス・データ提出要項−」“DRAFT GUIDANCE: Pharmacogenomic Data Submissions”（August 24, 2007）

産業向けガイダンス：薬理ゲノミクス・データ提出要項−附属ガイダンス
ガイダンス草案

本ガイダンス文書は、コメントを求めることのみ目的とする。

この草案文書について意見や提言があれば、ガイダンス草案の配布を発表する旨の Federal Register（連邦公報）の公表後 90 日以内に提出のこと。意見書の提出先は Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration（食品医薬品局案件管理部）（所在地 : 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852）である。意見書は全て、連邦公報にて公表の、配布に関する通知に記載の案件番号を添えて特定のこと。

この草案文書に関する質問の問い合わせ担当者は Federico Goodsaid（CDER、電話 301-796-1535 又は Raj Puri（CBER、電話 301-827-0471）。

米国保健社会福祉省
食品医薬品局
医薬品評価研究センター（CDER）
国立毒物学研究所（NCTR）
生物製剤評価研究センター（CBER）
医療機器放射線衛生センター（CDRH）

2007 年 8 月
手順書
産業向けガイダンス：薬理ゲノミクス・データ提出要項−附属ガイダンス

複本は以下より入手可能：
食品医薬品局　医薬品評価研究センター　医薬品情報部、HFD-240　訓練・通信事務局
5600 Fishers Lane　Rockville, MD 20857
（電話）　301-827-4573
http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

及び／又は

食品医薬品局　生物製剤評価研究センター　通信・訓練・製造業者支援事務局

1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448

http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm.

（電話） 800-835-4709 or 301-827-1800

及び／又は

食品医薬品局　医療機器放射線衛生センター　小規模製造業者・国際・消費者支援部（HFZ-220）　通信・教育・放射線プログラム事務局

1350 Piccard Drive　Rockville, MD 20850-4307 U.S.A.

http://www.fda.gov/cdrh/ggpmain.html

電子メール：dsma@cdrh.fda.gov

Fax: 301.443.8818

（電話）製造業者支援担当：800.638.2041 又は 301.443.6597

（電話）国際担当職員：301.827.3993

目次

I. 序文

II. マイクロアレイからの遺伝子発現データ

A. RNA の分離、取扱い及び特性評価

1. RNA 分離前の検討事項

2. 組織又は細胞からの RNA 分離

3. 全血及び PBMC からの RNA 分離

4. RNA の保管

5. RNA の QC（品質管理）

B. ラベリング反応

C. マイクロアレイ向けのハイブリダイゼーション

D. マイクロアレイ用蛍光リーダー設定

E. 差次的発現遺伝子

F. 差次的発現遺伝子リストの生物学的解釈

III. 遺伝子型判定

A. 遺伝子型判定方法

B. DNA の分離、取扱い及び特性評価

C. 遺伝子型判定報告

IV. 習熟度試験

V. 臨床研究報告書におけるゲノミクス・データ

VI. 非臨床毒物学研究からのゲノミクス・データ

A. 選定過程基準の拡大

B. 特定の化合物の特性評価
C. 全般的な科学的論考
VII. データ提出形式
A. 提出標準
B. マイクロアレイ遺伝子発現データ
C. 臨床データ及び非臨床データ
附属書 I：実験結果要約表（EXPSUMTABLE）
附属書 II：非臨床研究データ提出見本

産業向けガイダンス [1]
薬理ゲノミクス・データ提出要項–附属ガイダンス

本ガイダンス草案は、最終承認されれば、このテーマに関する食品医薬品局（FDA）の現在の考えを示すものとなる。これは何人のための権利或いは何人に対する権利をも創出又は付与するものではなく、また FDA 或いは一般市民に義務を負わせる働きを有するものでもない。別のアプローチが、適用される法律や規制の要件を満たすものであれば、それを利用してもよい。代替アプローチについて議論を望む場合、本ガイダンスの履行に責任を負う FDA 職員に連絡のこと。適切な FDA 職員を特定できない場合、本ガイダンスの表紙に記載の電話番号へ問い合わせのこと。

I. 序文

本ガイダンスの意図は、「薬理ゲノミクス・データ提出要項」ガイダンス（2005 年 3 月）の附属文書として使用されることにある。本書は同ガイダンスの発行以来、自主的なゲノミクス・データの提出に加え、治験薬（IND）承認申請、新薬承認申請（NDA）、生物学的製剤承認申請（BLA）の下で提出された多数のプロトコルやデータに関する FDA による再検討に伴って培われた経験を反映している。本書に記載の勧告の意図は、薬理ゲノミクス分野の科学的進歩の推進、並びに医薬品開発における薬理ゲノミクス・データの活用推進にある。FDA は、この附属ガイダンスに記載の勧告が、2005 年 3 月に出された勧告と併せて、ゲノミクス・データの自主的提出、或いはゲノミクス・データを含む提出資料のマーケティングを検討しているスポンサーにとって役立つと考えている。技術の変化や経験の蓄積につれ、これらの勧告は更新される場合がある。

FDA のガイダンスは、本ガイダンスも含め、法的強制力のある責務を定めるものではない。むしろ、これらのガイダンスはある主題に関する FDA の現在の考えを記述するもので、特定の規制上又は法律上の要件を引用している場合を除き、単に勧告と見なすべきである。FDA のガイダンスにおける should（～すべきである）という言葉の使用は、何らかの提言又は勧告であって、要求事項ではないことを意味する。

II. マイクロアレイからの遺伝子発現データ

下記の方法論的課題について、マイクロアレイからの遺伝子発現データ提出時に検討すべきである。本書に記載の勧告は、IND、NDA 及び BLA の裏付けとして提出され得るマイクロアレイ・データの開発に当てはまる。診

断機器の認可又は承認の裏付けとなるマイクロアレイ・データについては、係る勧告の適用範囲を超えて追加情報の提供が求められる場合がある。

A. RNA の分離、取扱い及び特性評価

マイクロアレイ遺伝子発現実験など、RNA ベースの実験実施に際し最も重要な段階の 1 つに、高品質かつ無傷の RNA の分離がある。この目標を達成し、実験過程全体を通じた試料の完全性を保持するため、RNA 精製の前後におけるいくつかの段階を入念に計画することにより、分離作業中の品質を確保し、下流の用途で使用する前の高品質を確認すべきである。次なる目標は、RNA 収率の最大化である。加えて、試料の保管条件や輸送条件が RNA の安定性に影響を与える可能性もある。従って、試料の完全性を保持できるよう、RNA を最良の条件下で保管することが非常に重要である。最後に、当局は、RNA 分離方法及び RNA 品質の再現性を確保できるよう、標準作業手順（SOP）を確立するよう勧める（例として以下参照：http://www.fda.gov/nctr/science/centers/toxicoinformatics/maqc/docs/MAQC_Sample_Processing_Overview_SOP.pdf）。下記の勧告は、これらの目標達成に役立つであろう。

1. RNA 分離前の検討事項

RNA は RNase による劣化に対し敏感で、RNase は生きた有機体に普遍的に存在する。従って、試料の取扱いに関する課題に対処すべきであり、また試料取扱い方法についても、係る方法や関連する測定基準が、試料からの RNA 分離開始に先立ち目的に適っていることを確保できるよう、評価する必要がある。当局はさらに、提出研究用データの生成に使用される作業区域及び機器が全て、RNA 分離及び他の RNA 関連作業専用とされることを勧める。

RNase 非含有試薬及び使い捨て品／ガラス製品：RNase 非含有試薬及びガラス製品を、RNA 分離使用することが不可欠である。市販の RNA 分離キットは、これらを提供するものが多い。提出研究の開始に先立ち、RNase 不活性化方法が期待通りに機能するかどうか確かめておくことが有用と考えられる。

RNA 安定剤：当局は、試料／試薬へ RNA 安定剤を添加する必要性の評価、適切な RNA 安定剤の特定及びその適切性の評価を、予備実験にて行うことを勧める。

バッチサイズ：当局は、試料調製における最大バッチサイズを、RNA 分離工程全体の所要時間の特定及び制限に役立てるよう、判断することを勧める。処理時間が長くなると RNA の完全性を損ねてしまうおそれがあるため、バッチサイズの上限を定めておけば、増幅工程で遭遇する問題の低減に繋がる。

試料の採取、保管及び輸送の条件：マイクロアレイ研究における試料の再現性に影響を及ぼし得る変数が多数ある。当局は、RNA の品質に対する下記の変数の影響の評価を勧める。係る変数には以下が含まれる。

・ 試料の最大／最小寸法
・ 容積

・ 重量

他に重要なパラメータとして以下が挙げられる。

・ 組織／器官別の適正な試料採取技法
・ 試料解離のタイミング／処理時間
・ 組織の切除から安定化に至るまでの最大許容経過時間
・ 推奨条件下（温度、輸送時間等）にて輸送中の標本の安定性

他にも検討を要する、研究特有のパラメータが存在する場合がある。例えば腫瘍学研究の場合、当局は試料中の腫瘍含有率の判定を勧める。

2. 組織又は細胞からの RNA 分離

RNA 分離前の細胞試料又は組織試料の処理、及び入念な取扱いが、RNA の保全に必要である。高品質の RNA を上手く分離させるために利用可能な方法がいくつかある。また、RNA の本質保持に役立つ試薬も、多数用意されている。例えば、RNA 分離手順に適合する RNA 安定剤を、分離した組織又は細胞に加えてから、試料を保管するとよい。或いは、組織又は細胞を液体窒素中で素早く凍結させ、-80。C で保管すると、RNA の劣化を防ぐことができる。また組織又は細胞を、RNase を不活性化する強力な変性剤の存在下で均質化し、続いてホモジネートを-20。C 以下で凍結させるという方法もある。いずれの場合も当局は、製造業者の仕様に従うこと、並びに結果的な RNA の品質が研究に対し許容可能な水準となることを勧める。RNase 非含有試薬、機器、材料及び作業空間を、後続の分離作業及び分析作業に使用すべきである。

3. 全血及び PBMC からの RNA 分離

RNA は全血から、或いは末梢血単核細胞（PBMC）から分離可能である。これまで行われてきた研究のほとんどで PBMC を使用しているが、それは血液中で最も転写活性化された細胞だからである。[2] この画分の主成分はリンパ球と単球である。PBMC や全血から分離した RNA を、同一研究で相互に代用すべきではない。

全血からの RNA 分離：RNA は全血から分離可能で、この種の標本は魅力的であるが、それは血液試料に RNA 安定剤を添加すれば、製造業者推奨条件下だとおそらく RNA の品質或いは発現プロファイル安定性を損なうことなく長期保管可能となるからである。選定された全血試料の保管に用いる保管条件及び最長保管期間は、選定されたプラットフォームに適用可能な如何なる許容基準も満たすべきである。全血からの RNA 分離には 1 つ不利な点があり、それは標本中の網状赤血球（未成熟赤血球（RBC））が RBC のわずか 0.5〜2%相当に過ぎない一方、全 RNA における mRNA の質量に占める割合が最大 70%に達し、その中でグロビン mRNA が主要な RNA であるということである。マイクロアレイ遺伝子発現実験において、グロビン mRNA の過剰は、少量しかない一部の転写の検出に失敗するという結果を招く可能性がある。[3] 全血標本で作業する傍ら、全血からのグロビン mRNA を減らすプロトコル [4]、或いは別の、遺伝子発現データに対するグロビン mRNA の影響を最小限に抑える方法を検討すべきである。そうした方法が必要と判断される場合、それが自分の方法を背景に意図される通り

機能することを確保しなければならない。

全血標本から生成されるマイクロアレイ・データの質は、網状赤血球の除去によって向上可能であるが、これは大抵、採血場所での血液処理を必要とする。血液試料の操作は、一部の転写における遺伝子発現プロファイルに変化を生じさせるおそれがある。[5] 従って当局は、採用予定の臨床前又は臨床での血液標本の採取及び操作の条件を模擬化する研究を実施すること、及び選択された方法に対して主要な変数が及ぼす影響を評価することを勧める。

PBMC からの RNA 分離：RNA は、様々な技法のうち 1 つを用いて全血標本から分離済みの PBMC から分離可能である。よく用いられる方法の例として Ficoll-Hypaque 遠心分離や、クエン酸ナトリウム入り採血管の使用が挙げられる。PBMC からの RNA 分離は多くの用途に好ましい方法で、それは RNA にグロビン mRNA が含まれず、また概してマイクロアレイに関して比較的良好な結果を得られるからである。ただし、時間遅延や温度変化が、いくつかの遺伝子の発現プロファイルに影響を及ぼす可能性があることが示されており[6,7]、従って採血から数時間以内に PBMC を分離することが極めて重要で、発現プロファイルを安定させるための安定化材料又は保管条件を用いない場合は特にそうである。どの方法を選ぶかに関わりなく、品質パラメータの測定を通じて、選定された分析方法に対し許容可能な性能パラメータに応じて RNA 収率に一貫性と確実性があることを保証すべきである。複数の RNA 分離方法を選ぶ（例：別々の製造業者 2 者からの方法）場合、自分のシステムでどちらの方法でも同等の結果が得られることを確かめるべきである。

4. RNA の保管

短期保管の場合、RNase 非含有水（0.1 mM の EDTA 含有）又は TE 緩衝液中に懸濁させた RNA を、複数のアリコートに分けて-80。C で非着霜防止型冷凍庫に保管すべきである。凍結融解の繰り返しを避けるべきである。概して、上記の条件下であれば RNA は-80。C で約 1 年間、安定した状態である。長期保管の場合、RNA 試料をエタノールに浸し、-20。C で保管するとよい。

5. RNA の QC（品質管理）

RNA 試料の品質は、様々な形態で監視可能である。最も幅広く用いられている最新の測定基準は、260nm/280nm の吸光度比を RNA の品質及び純度の尺度として用いる分光光度分析である。[8] さらに 2 つ、よく用いられる方法が、アガロースゲル電気泳動法と、専用 RNA 分析機器での分析である。RNA 品質測定基準に関する検討事項には以下が含まれる。

・ 分光光度分析の場合、260nm 及び 280 nm（A260/A280）の分光度比を RNA 純度評価に利用でき、これは典型的に 1.8 より大きい値が推奨される。[9]

・ アガロースゲル分析の場合、概して 1%の変性アガロースゲルが使用され、はっきり視認可能な 18S 及び 28S の RNA 帯域が RNA 完全性の尺度とされる。理想的には、28S 帯域の強度が 18S 帯域強度の 2 倍となるべきである。RNA が劣化すると概観が汚れ、2 つの明瞭な帯域が失われる。

・ 専用 RNA 分析機器の場合、いくつかの異なる測定基準が有用と考えられ、例えば 18S と 28S の rRNA ピークの存在、28S/18S の帯域比率、rRNA ピークが全 RNA に占める割合などが挙げられる。[8] 専用 RNA 分析機器に関する具体的な勧告、並びにそれらが生成するデータについては、製造業者の資料を参照のこと。[10]

どの方法を選んで RNA の品質を評価するかに関わりなく、RNA 資料の許容基準が、詮索された分析方法に適する RNA 品質を得る上で一貫して適切であることを確かめるべきである。選択された RNA 分離方法は、分離された RNA のゲノム汚染を最小限に抑えられるものであるべきで、それはゲノム DNA が下流の用途に悪影響を及ぼすおそれがあるからである。

B. ラベリング反応

ゲノミクス資料提出に際し、製造業者提供のアレイ上で良好に機能することを実証済みのラベリングシステムをスポンサーが使用することが重要である。極めて重要な点として、スポンサーはラベリング効率に影響を及ぼす、或いはラベリング・バイアスをもたらすおそれのある汚染物質を含有しない高品質の RNA を使用してラベリング・プロセスを開始することが極めて重要で、それは RNA 品質が損なわれると試料処理の後続段階に影響を及ぼし、最終的にマイクロアレイ・データの質がさらに低下する事態となるからである。当局は、容認された品質尺度（18S/28S の比率）の使用がこの報告書に記載されること、並びにラベリング向けに調製された RNA 試料が相応の品質であることを勧める。

当局は、標的ラベリング方法が特定の研究又は 1 つのグループとして分析の全体を通じて一貫して用いられることを勧めるが、それは製造業者の異なるキット、或いは種類の異なるラベリング・キットを使用すると、類似性を欠くマイクロアレイ・データが取得されるおそれがあるからである。ラベリング・キットの重要要素（キットの製造業者、主要な酵素又は試薬）に何らかの変更が生じた場合、当局は、生成されたデータの使用に先立ち、研究の一部分として分析される試料とそのデータの比較可能性を実証できるよう検証を行うことを勧める。当局は、試薬ロット許容基準を定めてラベリング反応の再現性を確保することを勧める。

標準作業手順（SOP）の適用が奨励されており、また当局は、作業者が当該研究について試料の処理に先立ち全てのプロトコルに関する訓練を十分に受けることを勧める。機器は適切なスケジュールに従って保守が施され、また試験所環境が製造業者の推奨に従って維持されるべきである。

QC 又は中間のラベリング段階の策定が大いに勧められる。中間の QC 段階で問題が示唆され、RNA が適度な品質の状態であれば、ラベリング工程を反復して、マイクロアレイ・チップへのハイブリダイゼーション向けにより上質のインプット材料を生み出すことができる。加えて、試薬を適切な条件下で保管することも勧められる。ラベリング手順全体を通じて一貫した性能を検証できるよう、対照群及び参照基準を設けることが勧められる。

当局は、試料の採取、保管、及びマイクロアレイ・データ生成のための試料・アレイ処理のあらゆる側面をカバーする、妥当性確認済みの SOP を用いることを勧める。全ての作業者が研究開始に先立ち、全てのプロトコルについて十分に訓練を受けるべきである。また、全ての機器について適切な保守スケジュールを立て、試験所環

境が SOP に従って維持されることを確保することも望ましい。

C. マイクロアレイ向けのハイブリダイゼーション

提出資料パッケージに、アレイ・ハイブリダイゼーションの再現性及び正確性に関する情報を含めるべきである。DNA マイクロアレイ技術について幅広く許容された QA/QC 統制基準がない場合、或いは DNA マイクロアレイ実験から得られた結果の信頼性の立証方法に関してコンセンサスが得られていない場合、当局は、品質及び信頼性に関する内部統制基準を確立し評価することを勧める。例えば、一部の組織では異常値のアレイを排除するための QA/QC 合否フィルターを用いており、また一部のアレイ製造業者が一定のプラットフォーム特有の QC 測定向けに閾値を推奨している。

現在、ERCC（外部 RNA 統制コンソーシアム）[11] や MAQC（マイクロアレイ品質管理コンソーシアム）の各グループがスパイクインや参照基準の開発を進めており、これらは利用可能になれば特定のマイクロアレイ実験の質的評価に役立つと考えられる。また別の最近の取り組みにおいて、ラット DNA マイクロアレイに使用するための一対の参照 RNA プールを生み出しており、これにより正確性、再現性、ダイナミックレンジの評価が可能である。12　概念的に、この戦略はヒトを含めあらゆる生物を対象に基準物質の生産に利用できる。そうした独立的資源が幅広く利用可能となり、合意された品質基準がマイクロアレイ業界によって開発及び実施されるようになるまで、現状ではマイクロアレイ製造業者が推奨する手順を入念に守ることで、成功事例がもたらされる。主要な DNA マイクロアレイ製造業者により詳細なプロトコルが策定されており、MAQC の Web サイトに掲載されている。[12]　マイクロアレイ分野は日々進化していることから、留意すべき重要な点として、製造業者は時々、この技術の継続的改良を反映させる形でプローブ配列やプロトコルに変更を加えている。品質管理の材料や方法の源泉に関わりなく、当局は、貴殿が使用するものを選んだ方法や、貴殿の目的に対してそれらが許容可能であると判断した経緯について記述することを勧める。

当局は以下の事項について、概要を明確に図式化することを勧める。

・ マイクロアレイ・チップの詳細

提出資料パッケージにおいて鍵となる情報は、使用したマイクロアレイ・チップに関する情報である。マイクロアレイ・チップは少なくとも 2 種類、市販チップと特注チップがある（スポンサー又は請負業者が製造したアレイ）。

1. 市販チップを研究に使用する場合、スポンサーは次に挙げる情報を提供すべきである：製造者名、アレイの種類、ロット番号、製造日（又は有効期限）、アレイ QC パラメータ（ベンダーが実施した QC 試験）。

2. 特注チップを研究に使用する場合、スポンサーは次に挙げる情報を提供すべきである：製造プロトコル、ベンダーからの文書（何か市販の材料を購入した場合）、 QC 閾値及び QC 試験結果。

・ マイクロアレイ実験の設計詳細

当局は、試料の処理及びラベリングに関する情報を含めるよう勧める（例：処理した試料のバッチは同一か別々か／全ての試料に同じ手順を用いたか／技術的複製、生物学的複製及びその他、該当する情報）。

・ データの生成方法及び分析方法

1 つのアプローチとして、主要データの取得方法から始めることが挙げられる（例：画像取得用のレーザースキャナー設定、ソフトウェア設定）。当局は、個々のマイクロアレイからのデータの統合方法及び正規化方法について説明し、次いでデータ・フィルタリング、データ分析、統計的検定及びその他、適切な情報を提供することを勧める。

D. マイクロアレイ用蛍光リーダー設定

マイクロアレイ技術では多段階工程を用いるが、その中で各段階での変動性を低減することにより、実験的アーチファクトからではなく生物学から生じる変化を検出できる確率を最大限に高めなければならない。マイクロアレイ信号の収集に使用するスキャナーは、この技術から得られるデータの変動性の潜在的発生源である。最近の文献において、上質のマイクロアレイ・データを得る上での最適なリーダー設定の重要性を指摘している。[13] 信号読み出しシステムは、各 DNA マイクロアレイ・スポットからの信号を定量化するブラックボックスと見なされることが多い。DNA マイクロアレイ技術による RNA 種の存在量測定では、スキャナーからの信号読み出しと染料濃度の間の線形関係を想定し、それはさらに、RNA 試料中の転写量とも線形の相関関係にあると想定される。

個々のアレイ・システム、スキャナーの種類、信号伝達染料の組み合わせは特有の線形ダイナミックレンジを持つ場合があり、これらは電圧利得に応じて変化する。スキャナーに関して重要な勧告は、以下を含め、データ収集における技術的変動性を最小限に抑え、一貫性を向上させる上で役立つであろう。

1. 製造業者からの推奨通りのスキャナーの較正
2. 濃度に左右される読み出しの特性評価を考慮に入れた較正のための、標準化されたスキャナー基準物質の恒常的使用
3. スキャナー設定（例：レーザー出力及び電圧利得）への留意。特に当局は、線形ダイナミックレンジが最大となるスキャナー設定を勧める。
4. 研究の間、スキャナーのレーザー出力及び電圧の設定を一定に保つこと。注意点として、スキャナーの中には調節可能でないものもあり、その場合、この変動性発生源は排除される。
5. 信号出力に対する染料強度の関係が定義される場合、信号が線形ダイナミックレンジの範囲から外れた場合に補正が可能であり、その結果、非常に高い、又は非常に低い信号レンジでの変動性を低減可能であること
6. スキャナー設定及び較正情報を、提出資料パッケージの一部として提出すること

E. 差次的発現遺伝子

マイクロアレイ実験から派生した特定の遺伝子セットを、定義された背景における特定のエンドポイント向けのゲノムバイオマーカーとして提案することができる。そうした特定の遺伝子セットは、分析プロトコルがスポン

サーからの報告と同一であれば、再検討の上で再現されるべきである。スポンサーは提出資料の中に、ゲノム関連提出資料における各段階、パラメータ、差次的発現遺伝子リストに結び付くアルゴリズムに関する明瞭な説明を含めるべきである。

分析プロトコルが異なると、差次的発現遺伝子リストのリストも異なってくる可能性があり、これはゲノムバイオマーカーとして提案されるならば、生物学的解釈だけでは正当化できない。これらのゲノムバイオマーカーのセットが医薬品開発又は治療用途における意思決定プロセスの要素となる範囲で、当局は、マイクロアレイから他のプラットフォーム（定量的 RT-PCR など）へのゲノバイオマーカーのセットの転換について、これらの差次的発現遺伝子が敏感、特異的、かつ再現可能であるとスポンサーが結論付けた後に限り、試行することを勧める。

差次的発現遺伝子リストが判定される段階に至るまでの、マイクロアレイ・データの変動性発生源は、本書に記載の勧告に従うことで最小限に抑えることができる。実際にどの遺伝子が差次的発現遺伝子であるか判定するには、以下のように交絡効果を及ぼす可能性のある多数の要因を考慮する必要がある。

・ プラットフォーム特有のフラグの適用
・ 低強度転写の拒否基準
・ 異常値ハイブリダイゼーションの拒否基準
・ プラットフォーム特有の正規化プロトコル
・ 差次的発現遺伝子を選定するためのデータ分析プロトコル

現時点では、これらの要因それぞれの適切な選択に関して、まだ合意が形成されていない。スポンサーは、これらの要因それぞれに対するパラメータ及びプロトコルの選択方法に留意すべきであり、また合意形成に向けた努力に関して、最新の文献を参照すべきである。
[14, 15, 16, 17, 18, 19]

原則として、十分な数の技術的複製及び生物学的複製を対象に差次的発現遺伝子リストを判定するに当たり、いくつかの分析プロトコルを用いることができる。実際、技術的複製及び生物学的複製の数に対する制約が、ゲノム関連提出資料における規範となりそうである。例えば、技術的複製は、個々の生物学的試料のハイブリダイゼーションに必要な RNA の最小量に制約される。臨床試料及び臨床前試料はいずれも、個々の生物学的試料から入手可能な RNA の総量を大きく制約し得る。生物学的複製は、研究に含まれる対象の総数に制約される。当局は、差次的発現遺伝子を判定するための分析プロトコルを選定する際、これらの制約を考慮に入れることを勧める。

F.　差次的発現遺伝子リストの生物学的解釈

様々な統計ツールや分析ツールを通じて差次的発現遺伝子リストが一旦生成されれば、プロセスにおける次の段階で、遺伝子発現の変化の生物学的意味を解釈し、そして生物学的経路が医薬品の作用機序に対して機能的関連性を帯びているかどうか、或いは安全性及び／又は効能と相互に関連付けられるかどうか判断すべきである。

この段階で、例えば以下を含め、多数の疑問に対処すべきである。

・ 特定の経路又は複合的経路からの遺伝子が、リストの中で著しく過多でないか。

・ 影響を受ける経路がどの程度存在するか。

・ 作用機序を、修正された経路の機能から、或いはそれらの経路内での遺伝子にまたがる発現パターンから推察できるか。

・ 生物学的プロセスに関連する、経路の組織特異性及び遺伝子機能はどのようなものか。

・ 薬理学的又は毒物学的特性が既知の、他の（関連又は非関連）化合物での処置との関連で、特定の経路における修正の度合い及び／又はパターンはどうか。

現時点で、これらの疑問全てに対して答えを見出す目的で利用できる単一のツールはないが、複数のツールを組み合わせれば、関心の的となる特定の疑問に対して可能な限り綿密に対応できる。この目的に対し、様々な分析プラットフォームが用意されているが、Web 上から無償で入手できるものもあれば、市販製品を購入して入手できるものもある。

得られた生物学的解釈が複数の異なるデータベースと重なり合えば、解釈がどうあるべきかに関する合意形成を促し得る。ただし、常にそうとは限らない。合意形成は多数の要因に阻害される可能性もあり、例えば関心の的となる化合物に関する情報が参照データベースに存在しない場合、或いは関心の的となる特定の経路に対する注釈の欠如などが挙げられる。例えば、遺伝子のサブセットを 1 つの系統内の特定の経路に置くことができるが、それらが別の経路分析ツールでは同じ経路に表されない場合がある。経路分析データベースにおいて、文献からどの内容を引き出すかによって、また引き出し方法（キュレーションが自動か手作業か）によっても情報が異なる可能性がある。加えて、極めて重要な区別は全ての情報を引き出すのか、或いは文献に記載の直接的実験証拠によって裏付けられる情報のみ引き出すのか、という区別である。当局は、特定の遺伝子リストに関する機能的情報を引き出し、関連する一連の遺伝子の生物学的意義に関して仮説を立てる際、文献及び参照データベースを大いに頼りとすることを勧める。

また当局は、あるスポンサーから提案された遺伝子セットの生物学的意義に、規制上の審査官による解釈の妥当性の分析及び評価の再現を可能にするような、標準的な一連の情報を添えることも勧める。加えて、当局は、スポンサーから提案される遺伝子セットの妥当性について、Q-PTR 又は RT-PCR など他の従来的技法によって確認することも勧める。そうした情報には例えば以下の要素などが含まれるべきである。

・ ベンダー名など、注釈に使用するデータベースの種類

・ データベース内で過多の経路の特定に用いる方法及びアプローチ（除外、統計的検定）

・ ユーザー定義による注釈の正当化に用いる参考文献

・ 経路注釈結果の解釈に関するスポンサーによる要約

III. 遺伝子型判定

A. 遺伝子型判定方法

個体間の遺伝的差異は、染色体配置或いはコピー数の変化から単一の塩基対の変化に至るまで、様々な形で発生する。現在、薬理遺伝学で利用されている遺伝的変動の大半は、個々の遺伝子レベルで発生しており（例：薬物代謝酵素）、その規模は単一の塩基対の変化から、遺伝子全体の重複又は欠失に及ぶ。大抵、ゲノム DNA の検査が最も信頼性があり実用的な、遺伝的変動の特性評価方法であるが、タンパク質又は mRNA の発現レベルを基本とする方法が、癌又はウイルス感染における治療感受性の判定など、状況によっては好ましい場合もある。現在、多数の方法を DNA 変動の特性評価に利用できるほか、新しい方法の開発も急速に進んでいる。

B. DNA の分離、取扱い及び特性評価

臨床研究環境でのゲノム DNA の抽出には、全血が一般によく用いられる。採血管は概して EDTA、CPD、ACD、クエン酸又はヘパリンなど、抗凝血剤を使用する。血液試料中の DNA は、適切に保管しないと劣化しやすい。採血管製造業者は通常、安定性が最適となる適切な保管条件を推奨するが、当局は、全長 DNA の存在確認などにより、アッセイに適する DNA をこれらの条件下で得られることを確保するよう勧める。

DNA を血液から分離する際、塩基、フェノール、エタノール、ヘム等の汚染物質のキャリーオーバー（DNA 分離時の）や、従来型の精製手順から生じる洗浄剤が、下流の用途における DNA の性能を阻害するおそれがある。加えて、抗凝血剤ヘパリンによる汚染は、PCR による増幅を阻害する。[20, 21] 分離手順における汚染や干渉の潜在性を評価すべきであると共に、これらの回避策を必要に応じて実施すべきである。

DNA は比較的安定した分子であるが、保管には注意すべきである。DNA の劣化は、得られる結果に重大な影響を及ぼし、定量誤差と定性誤差の双方を生じる可能性がある。DNA 劣化を招く可能性のある要因はいくつかあり、例えば酵素的活性ヌクレアーゼの導入、酸加水分解、凍結融解サイクルの反復に起因する劣化などが挙げられる。DNA の取扱い及び保管手順は、上記及びその他、DNA の品質に影響を及ぼし得る要因を抑制する形で実施すべきである。例えば以下が挙げられる。

・ 試験所の機器表面や試薬中に存在し得るヌクレアーゼへの DNA 溶液曝露を避ける
・ 分離後の DNA は弱アルカリ pH（例：トリス EDTA 緩衝剤）の状態で保管する
・ -20。C 又は-80。C での DNA の長期保管維持
・ 凍結融解による劣化を低減するよう、試料をアリコート中で凍結する

C. 遺伝子型判定報告

当局は、ゲノム関連提出資料の種類を問わず、遺伝子型判定報告書に下記の情報を含めることを勧める（規制上の要件については「薬理ゲノミクス・データ提出要項」参照）。

・ アッセイ・プラットフォーム又は方法論の説明
・ 研究対象試料について、人口統計学的データ及び試料サイズにおける遺伝子型／臨床表現型相関関係の正当化事由、民族／人種区分の適度なカバー範囲を含む情報。異なる集団における対立遺伝子頻度の予測も含めること。
・ 対立遺伝子測定結果及び代謝状態指定との相関関係
–代謝酵素の場合、EM（高代謝者）、PM（低代謝者）、IM（中代謝者）、又は UM（超迅速代謝者）の判定方

法

–試料試験報告書

–新規遺伝子の場合、遺伝子変異とコード化されたタンパク質活性の相関関係

・ アッセイが CLIA 公認の試験所又は研究所で実施されたか否か

IV. 習熟度試験

高品質のデータは、信頼できる生物学的結論をマイクロアレイ遺伝子発現研究から引き出すための基盤である。しかし、同じプラットフォームを別々の試験所で用いた場合、既刊のデータセットにおけるデータ品質に大幅な差異が見受けられる。[22, 23] 多くの場合、低質なマイクロアレイ・データの原因はプラットフォーム特有の品質問題ではなく、そのデータを生成した試験所の技術的習熟度の不測にあった。試験所におけるそうした体系的な手順上の障害は、その試験所が手順上の障害の問題を抱えていることを認識していないおそれがあることから、異常なアレイに繋がるハイぶりダイゼーションの無作為な失敗よりはるかに深刻な問題である。

FDA は、ゲノム関連提出資料に記載のデータを生成した試験所の適格性を FDA の審査官が客観的に査定できるようなデータの提供を、スポンサーへ勧告する。多数の研究において、品質管理基準を報告している、或いはマイクロアレイ・データの内部評価を提供するための標準を用いている。この情報は、個別の研究の範囲内で所定のアッセイを再現可能な形で行う技術力の確認に役立つ。

試験所内試験に加え、施設の総体的能力の評価も、習熟度試験など試験所間比較を通じて実施可能である。試験所の習熟度は、多数のアプローチを通じて観察可能である。

・ RNA ソース

FDA が主導した 2 つのイニシアティブで、習熟度試験向けの参照 RNA 試料を開発し、特性評価を行ってきた。ラット RNA 試料の混合組織プールが、組織選択的遺伝子の違いが周知の形で考案され [24]、マイクロアレイ試験所向けの初回習熟度試験プログラムで使用されている。[25] 加えて、マイクロアレイ品質管理（MAQC）プロジェクト [26] が 2 つのヒト基準物質を開発し､多様な遺伝子発現プラットフォームを対象に幅広く試験を行ってきた。双方のイニシアティブからのデータは公共データベースに収蔵されており、また MAQC プロジェクトで使用された RNA 試料は現在、試験所が MAQC データの再現能力を評価する目的で使用できるよう市販されている。

・ 習熟度試験向け実験設計

RNA ベースのゲノムアッセイは大抵、差次的発現遺伝子又はプロファイルの検出を目的に考案されている。これらのアッセイ向けの習熟度試験プログラムは、差次的遺伝子発現を繰り返し検出する能力の評価を目的に、転写存在量が既知の、生物学的に異なる 2 つの試料の複製に関する試験を中心に据えるとよい。例えば、試験所は試料 A の複製を 3 個以上（A1、A2、A3 と表示）、試料 B の複製を 3 個以上（B1、B2、B3 と表示）処理することにより、反復可能な強度測定と反復可能な差次的遺伝子発現検出の両面での試験所内反復可能性査定する計画を立てるとよい。複数の試験所が同じ RNA 試料及び同じプラットフォームを使用して生成したデータを提供す

る場合、発現の差異検出に関するサイト間の再現性及び比較可能性を評価することができる。当局は、試験所が習熟度試験プログラムを活用すること、そして試験が通年で繰り返し実施されることで同じ試験所からの複数のデータセットを比較して、試験所の長期にわたる能力の一貫性を確認することを勧める。

・ 試験所の適合性

FDA はマイクロアレイ施設に対し、21 CFR 58 に概要が記されている優良試験所規範の順守を奨励する。試験所は、マイクロアレイ・データが臨床用途又は診断用途に使える見込みがある場合、CMS/CLIA 認定の取得を希望してもよい。CLIA 準拠アッセイは全て、個々の試験所の適格性を検証できるよう、他のデータ提供者とのデータ比較の反復が必要である。習熟度試験プログラムへの参加は、この CLIA 要件を満たすことになる。

V. 臨床研究報告書におけるゲノミクス・データ

ゲノミクス・データ提出向けに利用可能なデータソースが多数ある。臨床研究からのゲノミクス・データは、マイクロアレイ発現プロファイリング、遺伝子型判定又は単一ヌクレオチド多型（SNP）実験から、或いはその他、薬物の投与又は代謝、安全性評価、又は効能査定との関連で進化している分析方法論から得られる場合がある。またゲノミクス・データは、臨床研究又は非臨床研究からの効能データ又は安全性データなど、他のデータも同時に報告される研究から報告される場合もある。ただし、これらのデータを再検討可能なのは、提出資料に含まれる臨床データ報告書の内容に、試料選定に関する十分に詳細な記述がある場合に限られる。

以下に、FDA への（自主的提出を含む）提出時にゲノミクス・データと併せて提出すべきデータに関する FDA の現在の考え方を記す。これらのデータに関する規制上の申請については、IND、NDA、BLA のほか、自主的ゲノミクス・データ提出（VGDS）に関する FDA の要件を満たす薬理ゲノミクス・データの提出向けの様々なアルゴリズムを背景に、FDA の「薬理ゲノミクス・データ提出要項」ガイダンスに詳しく記されている。下記の論考全体を通じて、貴殿においてはこの論考に関す詳細な背景について「薬理ゲノミクス・データ提出要項」ガイダンスを参照していただきたい。

あらゆるゲノム関連提出資料において、完全な臨床研究報告書が FDA 審査官にとって非常に役立つ。報告書においては、研究の重要な設計上の特徴の選定形態の明確な説明のほか、研究の計画、方法、並びに研究における曖昧さを排除するための研究の指揮が行われた形態に関する十分な情報も提供すべきである。報告書は附属書と併せて、人口統計学的データ及び基準データ、並びに重要な分析を再現可能な妥当性確認報告書など分析方法も含め、薬理ゲノミクスに関連する個々のデータも提供すべきである。また特に重要な点として、全ての分析結果及び図表に、データ生成の源泉となった一連の患者の識別情報も明示すべきである。

提出資料の有用性を高めるため、当局は、ゲノミクス実験に関する臨床セクションの記載内容に以下の情報が含まれることを勧める。

–表紙

–目次

–概要及び所見要約

–背景及び科学的論拠
–研究の主たる目標及び二次的目標
–研究設計、試料採取・保管方法、薬理ゲノミクス的方法
–臨床研究プロトコル（以下を最低限含むこと）[27]
–包含／除外基準
–人口統計学的データ
–薬物動態学／薬力学データセット及び試験所結果を含む患者別の実験測定結果のリスト、欠落データの説明
–患者の病状
–個々の有害事象又は試験所での異常
–薬理ゲノミクス及びその他のバイオマーカー・データセット（必要に応じて）
–臨床データと薬理ゲノミクス・データの相関関係
–全ての無作為化された患者におけるゲノミクス・データの包括性、並びに係る情報が失われた場合における推察及び関連付けへの影響、特に結果を伴う影響に関する論考
–付加的論考及び結論
–参考文献及び補足資料

テーマの具体的な順序や区分は、特定の研究についてより論理的な代案があれば、変更してよい。「薬理ゲノミクス・データ提出要項」ガイダンス及びその他、FDA の規制及びガイダンスに、特定の規制要件に関する詳細な論考が記されている。

臨床データについて好ましい提出標準は、臨床データ互換標準コンソーシアム（CDISC）による「研究データ作表モデル」（SDTM）標準である。この標準について詳しくは、FDA のデータ標準評議会の Web サイト[28]を参照のこと。[29]

VI. 非臨床毒物学研究からのゲノミクス・データ

ゲノミクス・データは、毒物ゲノミクス研究など非臨床研究でも収集できる。このセクションでは非臨床毒物学データを、ゲノミクス・データ提出時に併せて提出する方法について記述する。データ提出方法は、提出目的次第で決まる。概して以下の 3 種類の提出形態が挙げられる。

・ 1 つ目の提出形態は、選定過程基準の拡大を目的とするものが考えられる（即ち臨床開発向けの主要な化合物の選定に役立てるための、或いは一定の特性を持つ化合物を排除するための選別）。
・ 2 つ目は、特定の化合物の特性評価を示すものが考えられる。
・ 3 つ目は、化合物／化合物区分の開発とは無関係と考えられる全般的な科学的論考を提示するものが挙げられる。

A. 選定過程基準の拡大

提出の意図が選定過程基準の拡大及び化合物開発に先行することにある場合（即ち主要な化合物の選別又は一定の特性の排除のための選別）、当局は下記の情報を含めるよう勧める。

1. 提出される申請の目的に関する全般的な説明、並びに化合物、使用目的、作用機序に関する簡単な説明
2. 提出される研究の目的及び実験設計（処置、持続期間、複製、製剤、投与経路、用量選定の論拠）。該当する場合、種、株、性別、遺伝的背景、年齢、体重、発達段階、試料採取元の器官／組織、細胞の種類を含めてよい。当局は、試料の取扱い、保管及び調製方法論に関する簡単な説明も含めるよう勧める。
3. STP ガイドラインと整合的な臨床病理学データ（血清化学及び血液学）及び組織病理学データを含む毒物学的パラメータ（Toxicologic Pathology, 32, 126-131 (2004)、電子形式が望ましい）。該当する場合、病理学所見と遺伝子変動或いは遺伝子発現又はタンパク質発現の相関関係を説明すべきである。
4. 遺伝子変動或いは遺伝子発現又はタンパク質発現に対する個々の動物データの相関関係を説明すべきである。
5. 化合物の薬理動態学的パラメータ及び ADME 特性を、判明していれば提示すべきである。該当する場合、薬理動態学的所見と遺伝子変動或いは遺伝子発現又はタンパク質発現の相関関係を強調べきである。
6. 遺伝子変動或いは遺伝子発現又はタンパク質発現に関して、遺伝子型判定又は発現プロファイリングの方法、統計的方法、及び使用したソフトウェア・パッケージを含め、科学的方法及び分析方法に言及すべきである。

B. 特定の化合物の特性評価

提出の意図が特定の化合物の特性評価にある場合、概して推奨されるのは、提出資料における毒物学部分を、毒物学報告書と同様の形式で報告することである。係る報告書は、優良審査規範のテンプレートに従うことになる（セクション 4.1 m（1〜6）。このテンプレートを使用しない場合、試験プロトコルの複本に一覧表を添付し、また概して臨床徴候、死亡率、体重、食物消費、血液学、臨床化学、検尿結果、肉眼的病理学、器官重量、組織病理学、及び薬理／毒物動態学（入手可能な範囲に応じて）、併せて詳細審査に適する完全に表形式化されたデータを含めるべきである。これらのデータにはデータポイントの要約表と併せて個々の動物についての試験所データポイントを含む個々のデータポイントの一覧表が含まれる。試験プロトコルの複本に、一覧表が添付されることが望ましい。

C. 全般的な科学的論考

提出資料に、化合物及び／又は化合物区分の開発と必ずしも関連するわけではない全般的な科学的論考の裏付けとなるデータが含まれる場合、提出対象となる非臨床データの最小量は、前述のシナリオの場合と同等であるべきである。

ただし、論じられる科学的争点を明瞭化及び裏付けるための適度な情報の提供は、スポンサーの意思に委ねられる。提出されるデータはおそらく詳細なデータとはならないが、当局は、提出の具体的な目的について簡潔かつ適度に記述的となるよう、表形式化するよう勧める。

VII. データ提出形式

ゲノミクス・データ提出資料に関連する臨床データ及び非臨床データの全般的記述は、本ガイダンスのセクション III 及び IV に記載されている。このセクションではゲノミクス・データ及び関連する非臨床データ又は臨床データについて、電子的データ提出形式を詳しく説明する。

A. 提出標準

如何なる類のゲノミクス・データ提出についても、当局は、CDISC ガイドラインに従った CDISC の SDTM 標準又は非臨床データ交換標準（SEND）の SDTM 標準に適合する、タブ区切りファイル形式で電子的に提出するよう奨励する（http://www.cdisc.org/）。[30]

B. マイクロアレイ遺伝子発現データ

マイクロアレイ遺伝子発現実験がゲノミクス・データ提出資料に含まれる場合、遺伝子発現の原データと正規化データの双方に加え、提出資料における生物学的結論の裏付けに用いられる遺伝子リストも、電子的手段により提出すべきである。

・原データ － アレイ毎にファイル 1 本を提出することが勧められる。例えば、CEL ファイルが Affymetrix GeneChip プラットフォーム向けに提出されることになる一方、タブ区切りスプレッドシート形式を他のプラットフォーム向けに、遺伝子 ID（例：GenBank アカウント番号、製造業者 ID）を 1 列目に記載して利用してよい。
・正規化データ － アレイ毎にファイル 1 本を提出することが勧められる。タブ区切りスプレッドシート形式を、遺伝子 ID（例：GenBank アカウント番号、製造業者 ID）を 1 列目に記載して使用すべきである。
・遺伝子リスト － 提出資料における生物学的解釈の裏付けとなる遺伝子リストを含めるべきである。各アレイのプローブセット ID を、このリストの各入力欄で識別すべきである。このリストは、各対象遺伝子の倍率変化や p 値などのパラメータをタブ区切り形式で記載したものと併せて提出すべきである。
・上記のパラメータに加え、遺伝子リスト（又は結果）提出資料に下記の情報も含めるべきである。
_データ分析に使用したソフトウェア
_フィルタリング条件（例：強度フィルター、スポットフラグフィルター、スポットサイズフィルター、検出呼び出しフィルター）
_データ分析用に選定した正規化方法（中央値、Lowess やハウスキーピング遺伝子正規化など様々な正規化方法を利用可能）
_統計分析用に選定した方法

データファイルに加え、実験要約表（附属書 I で ExpSumTable と命名）を作成し、この表にマイクロアレイ研究で調査した主な実験パラメータを要約すべきである。実験パラメータは、MIAME（マイクロアレイ実験に関する最低限の情報）ガイドラインに従って作成すべきである。

C. 臨床データ及び非臨床データ

CDISC と SEND 双方を包含する研究データ作表モデル（SDTM）が、臨床データと非臨床データ双方について編成、構造及び形式の指針となるよう開発されている。ゲノミクス・データ提出の場合、臨床データと非臨床データを SDTM に従って作成すべきである。CDISC 及び SEND では領域のコンセプトの下で研究データを編成している。各領域で観察結果を集めて要約し、テーマ別の共通事項を併記する形式である。現時点で当局は、各領

域をタブ区切り形式の別々のファイルとして作成するよう求める。附属書 II では非臨床データ提出向けのデータフォーマットを提示している。

附属書 I：実験結果要約表（EXPSUMTABLE）

ExpSumTable は、マイクロアレイ研究における主な実験パラメータの調査結果の要約表である。左から 3 列は必須である。1 列目と 2 列目はそれぞれ対象 ID（例：動物 ID）とアレイ ID を提示する。マイクロアレイ原データファイル名が 3 列目で指定される。残りの列はアレイデータを分析向けに分類する際に利用できる主な実験パラメータを提示する。スポンサーは、データを分析に役立つパラメータを ExpSumTable に含めることを検討すべきである。

対象 ID	アレイ ID	ファイル名	用量（ppk）	組織	化学	…
1	Ctl_1	Ctl_1.cel	0	肝臓	コーン油	…
2	Ctl_2	Ctl_2.cel	0	肝臓	コーン油	…
3	Ctl_3	Ctl_3.cel	0	肝臓	コーン油	…
4	Ctl_4	Ctl_4.cel	0	肝臓	コーン油	…
5	Ctl_5	Ctl_5.cel	0	肝臓	コーン油	…
6	Ctl_6	Ctl_6.cel	0	肝臓	コーン油	…
7	Ctl_7	Ctl_7.cel	0	肝臓	コーン油	…
8	Ctl_8	Ctl_8.cel	0	肝臓	コーン油	…
9	Ctl_9	Ctl_9.cel	0	肝臓	コーン油	…
10	Ctl_10	Ctl_10.cel	0	肝臓	コーン油	…
11	Ctl_11	Ctl_11.cel	0	肝臓	コーン油	…
12	Treat_1	Treat_1.cel	10	肝臓	化合物 1	…
13	Treat_2	Treat_2.cel	50	肝臓	化合物 1	…
14	Treat_3	Treat_3.cel	100	肝臓	化合物 1	…
15	Treat_4	Treat_4.cel	10	肝臓	化合物 2	…
16	Treat_5	Treat_5.cel	50	肝臓	化合物 2	…
17	Treat_6	Treat_6.cel	100	肝臓	化合物 2	…
18	Treat_7	Treat_7.cel	10	肝臓	化合物 3	…
19	Treat_8	Treat_8.cel	50	肝臓	化合物 3	…
20	Treat_9	Treat_9.cel	100	肝臓	化合物 3	…
21	Treat_10	Treat_10.cel	10	肝臓	化合物 4	…
22	Treat_11	Treat_11.cel	50	肝臓	化合物 4	…
23	Treat_12	Treat_12.cel	100	肝臓	化合物 4	…

附属書 II：非臨床研究データ提出見本

ゲノミクス・データ提出資料に含まれる非臨床データの作成について、下記の仮説的見本を通じて解説する。SEND 形式でのデータ作成について詳しくは以下参照：
http://www.cdisc.org/models/send/v2.3/SENDV2.3ImplementationGuide.pdf.

この実験見本の目的は、肝臓毒性に関連すると考えられる遺伝子発現パターンの特定である。この研究では 10 匹のラットを使用し、5 匹を対照群とし、5 匹には医薬品 X を 6 日間の反復投与実験にて経口投与した。マイクロアレイ遺伝子発現及び臨床病理学データが、この研究で各ラットについて報告された。ゲノミクス・データ提出資料向けに、領域 1～6 が必要である。この研究にその領域が適用されるかについては、上記の SEND 実践ガイドを参照のこと。短い名称を使用し、列名（変数）を表す 2 文字の領域コードを先頭に付けることが重要である。

領域 1：*研究設計要約*

SSPARMCD	SSPAR	SSVAL	SSSEQ
STTYP	研究種別	反復投与毒性	1
LBNAM	試験所名 試験所	XYZ 社	2
LBLOC	所在地	都市名、州名	3
SPECIES	種	ラット	4
STRAIN	株	Sprague-Dawley	5
DESIGN	研究設計 最終死亡	並行	6
TRMSAC	期間	1～6 日間	7
GLPTYP	GLP 種別	FDA	8
QARPT	QA 報告書	あり	9
DURDOS	投与持続期間	6 日間	10
		オスの Sprague-Dawley ラットにおける 6 日間経口毒性研究	
STTITL	研究表題	医薬品による処置	11
ALTSTDID	代替研究 ID	提出 ID 123456	12
SENDVER	SEND バージョン	2.3	13
STDTC	存命開始日	2001 年 5 月 1 日	14
ENDTC	存命終了日	2001 年 7 月 1 日	15

領域 2：*対象特性*

USUBJID	ARMCD	SCTESTCD	SCORRES	SCTEST	SCSTRESC	SCSEQ
1	1	SEX	Male	性別	オス	1
2	1	SEX	Male	性別	オス	2
3	1	SEX	Male	性別	オス	3
4	1	SEX	Male	性別	オス	4
5	1	SEX	Male	性別	オス	5
6	2	SEX	Male	性別	オス	6
7	2	SEX	Male	性別	オス	7
8	2	SEX	Male	性別	オス	8
9	2	SEX	Male	性別	オス	9
10	2	SEX	Male	性別	オス	10

領域 3：*群特性*

ARMCD	GCTESTCD	GSCORRES	GCTEST	GCSRESC	GCSEQ
1	GRPNAM	Low-dose	群名	低用量	1
1	CTLGRPDFL	N	対照群フラグ	N	2
2	GRPNAM	Control	群名	対照群	3
2	CTLGRPDFL	Y	対照群フラグ	Y	4

領域 4：*曝露*

USUBJID	ARMCD	EXTRT	EXTRTV	EXDOSE	EXDOSU	EXDOSFRQ	EXDOSFRM	EXDOSTOT	EXROUTE	EXDUR	EXGRPID	EXSEQ	STDY*	ENDY*
1	1	X	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	10	経口	P6D	1	1	1	6
2	1	X	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	10	経口	P6D	1	2	1	6
3	1	X	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	10	経口	P6D	1	3	1	6
4	1	X	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	10	経口	P6D	1	4	1	6
5	1	X	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	10	経口	P6D	1	5	1	6
6	2	賦形剤	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	10	経口	P6D	2	6	1	6
7	2	賦形剤	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	0	経口	P6D	2	7	1	6
8	2	賦形剤	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	0	経口	P6D	2	8	1	6
9	2	賦形剤	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	0	経口	P6D	2	9	1	6
10	2	賦形剤	Labrafil	10	mg/kg	1日1回	液体	0	経口	P6D	2	10	1	6

* 全般的 SDTM タイミングフィールド、常時許容（以下の SDTM 文書の 2.2.5 項参照：
http://www.fda.gov/cder/regulatory/ersr/Studydata-v1.1.pdf）

領域 5：*臨床病理学*

USUBJID	CPTESTCD	CPSTESN	CPSTRESU	CPSPEC	CPCAT	CPSCAT	CPTEST	CPSTRESC	CPORRES	CPORRESU	CPGRPID	CPSEQ	DY*
1	MONO	0.484	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.484	0.484	10E+9/L	1	1	6
2	MONO	0.418	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.418	0.418	10E+9/L	1	2	6
3	MONO	0.429	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.429	0.429	10E+9/L	1	3	6
4	MONO	0.447	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.447	0.447	10E+9/L	1	4	6
5	MONO	0.471	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.471	0.471	10E+9/L	1	5	6
6	MONO	0.441	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.441	0.441	10E+9/L	2	6	6
7	MONO	0.407	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.407	0.407	10E+9/L	2	7	6
8	MONO	0.448	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.448	0.448	10E+9/L	2	8	6
9	MONO	0.408	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.408	0.408	10E+9/L	2	9	6
10	MONO	0.418	10E+9/L	血液	HEM	化学分析	単球数	0.418	0.418	10E+9/L	2	10	6
1	ALT	57	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	57	57	U/L	1	11	6
2	ALT	44	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	44	44	U/L	1	12	6
3	ALT	42	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	42	42	U/L	1	13	6
4	ALT	39	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	39	39	U/L	1	14	6
5	ALT	45	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	45	45	U/L	1	15	6
6	ALT	39	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	39	39	U/L	2	16	6
7	ALT	40	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	40	40	U/L	2	17	6
8	ALT	40	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	40	40	U/L	2	18	6
9	ALT	39	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	39	39	U/L	2	19	6
10	ALT	38	U/L	血液	CHEM	化学分析	ALT	38	38	U/L	2	20	6

* 全般的 SDTM タイミングフィールド、常時許容（以下の SDTM 文書の 2.2.5 項参照：http://www.fda.gov/cder/regulatory/ersr/Studydata-v1.1.pdf）

領域 6：*顕微鏡検査所見*

USUBJID	MITESTCD	MITEST	MIORRES	MISTAT	MIREASND	MIGRPID	MISEQ	DY
1	LIVER	肝臓	正常			1	1	6
2	LIVER	肝臓	正常			1	2	6
3	LIVER	肝臓	正常			1	3	6
4	LIVER	肝臓	正常			1	4	6
5	LIVER	肝臓	正常			1	5	6
6	LIVER	肝臓	軽度の門脈周辺空胞形成			2	6	6
7	LIVER	肝臓	軽度の門脈周辺空胞形成			2	7	6
8	LIVER	肝臓	軽度の門脈周辺空胞形成			2	8	6
9	LIVER	肝臓	軽度の門脈周辺空胞形成			2	9	6
10	LIVER	肝臓	軽度の門脈周辺空胞形成			2	10	6

[1] This guidance has been prepared by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER), the National Center for Toxicological Research (NCTR) and the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), in cooperation with the Center for Devices and Radiological Health (CDRH) at the Food and Drug Administration.

For the purposes of this guidance, the term *drug* or *drug product* includes human drug and biological products.

Paperwork Reduction Act Public Burden Statement: According to the Paperwork Reduction Act of 1995, a collection of information should display a valid OMB control number. The valid OMB control number for this information collection is 0910-0557 (expires 12/31/2007). The time required to complete this information collection is estimated to average 10 hours per response, including the time to review instructions, search existing data resources, gather the data needed and complete and review the information collection.

[2] An Analysis of Blood Processing Methods to Prepare Samples for GeneChip Expression Profiling- Technical Note from Affymetrix. (http://www.affymetrix.com/support/technical/technotes/blood_technote.pdf)

[3] Fan H. (2005) The transcriptome in blood: challenges and solutions for robust expression profiling. *Current Molecular Medicine* **5**, 3-10.

[4] Debey S. et al., (2006) A highly standardized, robust, and cost-effective method for genome-wide transcriptome analysis of peripheral blood applicable to large-scale clinical trials. *Genomics* **87**, 653-664.

[5] Burczynski M.E. and Dorner A.J. (2006) Transcriptional profiling of peripheral blood cells in clinical pharmacogenomic studies. *Pharmacogenomics* **7**, 187-202.

[6] Baechler E.C. (2004) Expression levels for many genes in human peripheral blood cells are highly sensitive to ex vivo incubation. *Genes and Immunity* **5**, 347-353.

[7] Debey S. (2004) Comparison of different isolation techniques prior gene expression profiling of blood derived cells: impact on physiological responses, on overall expression and the role of different cell types. *The Pharmacologics Journal* **4**, 193-207.

[8] http://arrayconsortium.tgen.org/np2/public/qualitycontrol/jsp.

[9] Dumur, C.I. et al., (2004) Evaluation of quality-control criteria for microarray gene expression analysis. *Clinical Chemistry* **50**(11), 1994-2002.

[10] Imbeaud S, Graudens E, Boulanger V, Barlet X, Zaborski P, Eveno E, Mueller O, Schroeder A. and Auffray C. (2005) Towards standardization of RNA quality assessment using user-independent classifiers of microcapillary electrophoresis traces. *Nucleic Acids Research* **33**(6), e56.

[11] External RNA Controls Consortium. (2005) The External RNA Controls Consortium: a progress report. *Nature Methods* **2:** 731 - 734.

[12] http://edkb.fda.gov/MAQC/

[13] Shi, L., Tong, W., Su, Z., Han, T., Han, J., Puri, R.K., Fang, H., Branham, W.S., Chen, J.J., Xu, Z., Harris, S.C., Hong, H., Xie, Q., Perkins, R.G., and Fuscoe, J.C. (2005). Microarray scanner calibration curves: characteristics and implications. BMC Bioinformatics 6 (Suppl 2):S11.

[14] Simon R. Development and evaluation of therapeutically relevant predictive classifiers using gene expression profiling. (2006) *J Natl Cancer Inst.* **98**(17):1169-71.

[15] Simon R. (2006) A checklist for evaluating reports of expression profiling for treatment selection. Clin *Adv Hematol Oncol.* **4**(3):219-24.

[16] Dobbin KK, Simon RM. (2007) Sample size planning for developing classifiers using high dimensional DNA microarray data. *Biostatistics.* **8**(1):101-17.

[17] Varma S, Simon R. (2006) Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC Bioinformatics*. **7**:91.

[18] Guo L, Lobenhofer EK, Wang C, Shippy R, Harris SC, Zhang L, Mei N, Chen T, Herman D, Goodsaid FM, Hurban P,

Phillips KL, Xu J, Deng X, Sun YA, Tong W, Dragan YP, Shi L. (2006) Rat toxicogenomic study reveals analytical consistency across microarray platforms. *Nat Biotechnol.* **24**(9):1162-1169.

[19] Canales RD, Luo Y, Willey JC, Austermiller B, Barbacioru CC, Boysen C, Hunkapiller K, Jensen RV, Knight CR, Lee KY, Ma Y, Maqsodi B, Papallo A, Peters EH, Poulter K, Ruppel PL, Samaha RR, Shi L, Yang W, Zhang L, Goodsaid FM. (2006) Evaluation of DNA microarray results with quantitative gene expression platforms. *Nat Biotechnol.* **24**(9):1115-22.

[20] Smythe et al., BMC Infectious Diseases, 2002, 2:13.

[21] Yokota et al., Journal of Clinical Laboratory Analysis, 1999, 13: 133 – 140.

[22] Shi L, Tong W, Goodsaid F, Frueh FW, Fang H, Han T, Fuscoe JC and Casciano DA (2004) QA/QC: challenges and pitfalls facing the microarray community and regulatory agencies. *Expert Rev Mol Diagn* **4**:761-77.

[23] Shi L, Tong W, Fang H, Scherf U, Han J, Puri RK, Frueh FW, Goodsaid FM, Guo L, Su Z, Han T, Fuscoe JC, Xu ZA, Patterson TA, Hong H, Xie Q, Perkins RG, Chen JJ and Casciano DA (2005) Cross-platform comparability of microarray technology: intra-platform consistency and appropriate data analysis procedures are essential. *BMC Bioinformatics* 6 Suppl 2:S12.

[24] Thompson KL, Rosenzweig BA, Pine PS, Retief J, Turpaz Y, Afshari CA, Hamadeh HK, Damore MA, Boedigheimer M, Blomme E, Ciurlionis R, Waring JF, Fuscoe JC, Paules R, Tucker CJ, Fare T, Coffey EM, He Y, Collins PJ, Jarnagin K, Fujimoto S, Ganter B, Kiser G, Kaysser-Kranich T, Sina J and Sistare FD (2005) Use of a mixed tissue RNA design for performance assessments on multiple microarray formats. *Nucleic Acids Res* **33**:e187.

[25] Reid LH *et al*. (2006). Proficiency testing program for microarray facilities (in preparation). http://www.expressionanalysis.com/proficiency_test.html.

[26] Shi L, Reid LH *et al* (2006) MicroArray Quality Control (MAQC) Project: A comprehensive survey demonstrates concordant results between gene expression technology platforms. *Nat Biotechnol* **24**(9), 1151-1161.

[27] ICH guidance *E3 Structure and Content of Clinical Study Reports.*

[28] See http://www.fda.gov/oc/datacouncil/.

[29] The SDTM can be obtained from the CDISC Web site at http://www.cdisc.org/models/sds/v3.1/index.html .

SDTM Implementation Guides:

- *The Study Data Tabulation Model Implementation Guide (SDTM-IG) for clinical study data* can be obtained from the CDISC web site at: http://www.cdisc.org/models/sds/v3.1/index.html
- *The Study Data Specification for submitting SDTM datasets to CDER* can be obtained at http://www.fda.gov/cder/regulatory/ersr/Studydata-v1.1.pdf

[30] More information can be found at FDA Data Standards Council Web site, http://www.fda.gov/oc/datacouncil/. The *Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) Implementation Guide for Animal Toxicology Studies* can be obtained from the CDISC Web site at: http://www.cdisc.org/models/send/v2.3/SENDV2.3ImplementationGuide.pdf.

3.4.3　欧州 SPIDIA 中間報告書（翻訳文）

第 2 回開発ワーキンググループ委員会の資料（平成 24 年 1 月 12 日）として、欧州 SPIDIA 中間報告書を翻訳して配付した。

「SPIDIA ニュースレター　2011 年 10 月号」“SPIDIA Newsletter 10/2011”（October, 2011）

SPIDIA ニュースレター　2011 年 10 月号

SPIDIA ホームページ(www.SPIDIA.eu)

SPIDIA のホームページには、私たちが参加する最新イベントのリストや SPIDIA のポスター及びプレゼンテーションのダウンロード、他の組織や関連主導機関へのリンクなど SPIDIA のプロジェクトに関するニュースを定期的に発信しています。そこでは、プロジェクトの背景や SPIDIA パートナーについてより多くの情報を得られます。質問やアイディアがあれば、“Contact Us”フォームを使って、私たちに連絡をくださることも可能です。お気軽にお訪ねください。www.SPIDIA.eu

目次

SPIDIA のプロジェクト進行状況
組織に基づく診断開発のための技術の進展
血液検体に基づく分子診断のプレアナリシス相をどのように改善し標準化するか
最初の検定品質バイオマーカー・セットの同定及び解析が完了した
ヒト血液検体の処理における統合ワークフローの開発
バイオマーカー開発計画におけるプレアナリシス・ツールの試験及びガイドライン
プレアナリシス・ワークフローを調和させるためのガイドラインの開発と今後の活動
2011 年 6 月 13-17 日にプラハで開催された qPCR シンポジウムで多数の SPIDIA ニュースが発表された
SPIDIA の倫理的、法的及び社会的なトピック
我々に会うには
SPIDIA ご案内

（本文）

SPIDIA とは

SPIDIA（Standardisation and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in vitro diagnostics）は、遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善に関する研究を行う、4 年間の大規模な総合研究プロジェクトである。SPIDIA の研究及び標準化に向けた活動は、エビデンスに基づくガイドラインの作成から、プレアナリシス相ツールの作成、検体品質バイオマーカーの新規アッセイ開発を通したこれらのツールの試験と最適化に至るまで、すべてのステップに及んでいる。このコンソーシアムは、7 つの公的研究機関、8 つの研究企業及び公的なヨーロッパ規格機関によって立ち上げられた。SPIDIA の予算は 13,000,000 ポンドで、EC の寄与は 9,000,000 ポンドである。

SPIDIA の設立理由

in vitro 診断は、医療において著しい進歩をもたらした。核酸、たん白質、代謝産物のような細胞生体分子の解析の

ための新技術のさらなる進歩が期待されている。これまでの研究によって、これらの分子のプロファイルは、運搬及び保管の間に劇的に変化し得るため、診断あるいは薬学研究の信頼性を下げ、あるいは不可能にしてしまうことが示されている。したがって、さらなる進歩は、臨床検体の採取、取り扱い、安定化及び保管におけるガイドラインの欠如のために、また、新しい改良された検体技術がいまだ得られないために、限られたものになっている。SPIDIA プロジェクトは、ガイドライン、品質保証スキーム及び革新的プレアナリシス・ツールを提供することで、このギャップを埋めることを目的とする。これらはまた、バイオバンク作成及び生物医学的研究においても高い重要性を持つ可能性がある。

SPIDIA のアプローチ

SPIDIA は 3 つの活動のために組織されている。それぞれは、複数の作業パッケージで構成されている。最初の活動は、汎ヨーロッパ的品質保証スキーム及び in vitro 診断のプレアナリシス相ガイドラインを作成することである。このような文書は、プレアナリシス手順において問題のあるステップを明らかにするために行われる、リング・トライアルによって集められたエビデンスに基づいて作成される。これらの手順は、組織、腫瘍、全血、血清及び血漿検体から単離された、DNA、RNA、たん白質及び代謝産物ターゲットに特に焦点が当てられている。さらに、臨床及び生物学的検体の、人工的な採取後の変化を検出するための、検体品質保証バイオマーカーの発見を目指す。我々の二つ目の活動は、in vitro 診断のプレアナリシス相における脆弱なステップ及び相互関係を強化する躍進技術の発見、開発及び統合に費やされる。結果として、古典的分子診断との接続を目指している。この活動は、組織、血液及び綿棒検体のような非侵襲的検体の新奇な安定化技術を開発し、複数のプレアナリシス・ステップを自動化されたワークフローへと統合することを含む。最後に、我々の三つ目の活動は、管理、倫理及び優位性の普及に焦点を当てている。この活動は、開発とガイドラインについての情報を、臨床、科学及びバイオバンキングのコミュニティに普及させるため、トレーニングを実施することを目的とする。また、倫理的な配慮及びコンプライアンスをも保証する。

SPIDIA のプロジェクト進行状況

組織に基づく診断開発のための技術の進展

新しい固定及び安定化技術の評価

SPIDIA の最初の 3 年間で、新しい組織固定及び安定化技術が開発され、標準化されたプロトコルと生物医学的ツールによって、古典的な組織病理学的解析と、新興の分子解析とを併せて用いることが可能になった。異なるアルコールや酸が、生体分子を保存する多数の物質と組み合わされ、1500 を超える異なる化合物と混合物を含む大規模なスクリーニング計画において特定された。最終的に開発された方法は、固定及び安定化試薬を連続して用いる 2 段階処理であり、最初に固定された組織を安定化試薬に移すと、少なくとも室温で 7 日間、2〜8℃で 8 週間保存可能になる。この新しい組織保存技術は、PAXgene 組織システムと呼ばれた。

現行及び新奇組織保存技術の直接比較のため、組織採取は両者を組み合わせた方法で開始された。検体は液体窒素中で新鮮なまま凍結されるか、ホルマリン及び PAXgene 組織システムで固定され、パラフィン包埋された。下流アプリケーションも含めて、次のパラメータが調べられた : 形態、抗原性、たん白質、代謝産物、DNA 及び (mi) RNA。注目すべき利点は、PAXgene 組織システムで処理された組織検体における RNA 保存に関することである。参加した病理学部門（Department of Pathology, Josephine Nefkens Institute, Erasmus MC, Rotterdam (EMC); Institute of Pathology, Medical University of Graz (MUG); Institute of Pathology, Technical University Munich (TUM)）において、異なる器官及び疾患に由来する 3500 を超える検体が採取され、ルーチーンの臨床環境（例 : 温/冷虚血、組織サイズ、固定時間、

保存条件）において検体品質を表す臨床的パラメータを反映させた、様々なプロトコルによって処理された。
新しい固定用試薬を用いた場合の組織の形態及び抗原性の保存性を、中性緩衝ホルマリンと比較において調べるための作業計画が実行された。PAXgene 組織システムを使った組織の HE 染色は、ホルマリン固定された組織に比べて形態的に同等、または核など詳細なレベルを伴うある範囲においてはより優れていることを示した。40 の異なる抗体を用いて抗原性の徹底的な試験が始まった。
試験に用いられた抗体の一部：

・CD2, CD3, CD5, CD10
・ERα, PR, Her2
・サイトケラチン 5/6, サイトケラチン AE1/AE3, サイトケラチン 7
・Ki67, S100, ビメンチン

現在のところ、試験に用いられたすべての抗体について免疫組織化学染色の結果が示され、それらは代表的な組成のホルマリンを用いた場合と同等である。ある場合には、抗原賦活化ステップの修正（例：異なる pH の賦活化緩衝液を用いる、あるいは抗原賦活化ステップを完全に取り除く）が必要だった。酵素による前処理は全く必要ない。
結論として、新しい PAXgene 組織システムによって固定された組織は、HE 染色においてホルマリン固定に匹敵する形態を示すとともに、免疫組織化学においてよい抗原性を示したが、FFPE 組織のために開発された標準染色プロトコルには若干の修正が必要な場合がある。
核酸、形態及び抗原性の保存に関する、これらの包括的研究についての論文は現在準備中である。
さらに、異なるプロテオミクス解析への適合性を、Ergin et al. (J Proteome Res. 2010 Oct 1; 9(10): 5188-96)の論文によって示した。我々は、たん白質は分解されず免疫反応を保ち、もっとも重要なことに、たんぱく質のリン酸化のような翻訳後修飾が保たれていることを示すことができた。

組織採取の改善及び組織検体におけるプレアナリシス・ワークフローの標準化

組織採取/安定化及び運搬のワークフローをさらに完全なものにし、標準化するため、二つの新しい固定/安定化溶液を統合できる容器の原型を開発した。最初の原型容器は、もっとも好ましい設計コンセプト—固定試薬及び安定化試薬を入れる二つの溶液槽を持つ容器[4]に基づいて成形された（図 1）。溶液槽の容量は、組織片の固定/安定化に必要な固定液及び安定化液の体積に基づいて決められ、標準化された組織カセットに合うように設計された。組織カセットのホルダーは、容器の蓋に結合されているので、固定液から安定化液へと容易に移動できる。

図 1. “二つの溶液槽をひとつに含むコンセプト”に基づく原型容器
左：二つの溶液槽を伴う容器のコンセプト：蓋には標準化された組織カセットのホルダーが付いている。二つの容器にはそれぞれ、組織安定化技術における二つの安定化溶液のひとつが入れられる。
右：組み立てた組織用容器

表示コンセプト及び取り扱い説明書は、移動に関する安全性に言及しており、操作中に起こり得るヒューマン・エラーを最小限に留めている。この装置を用いた組織固定及び安定化のための標準化されたワークフローを確立した（図 2）。標準化におけるひとつの重要点は、標準化された組織カセットを用いるための組織サイズを決定したことである。もうひとつの重要点は、固定時間の枠組みを決定し、安定化液中の組織の異なる温度条件における最大保存時間を評価したことである。組織は、25℃では 7 日間まで、2〜8℃では 4 週間まで、組織形態あるいは核酸の安定性に対する悪影響がなく、安定であることが明らかになった。

図 2.　原型となる装置を用いた組織固定及び安定化において推奨されるワークフロー

1. 組織を切り出し、標準組織カセットに入れる
2. キャップ/ラック複合体をはずす
3. 組織カセットをラックにはめる
4. ラックを組織固定液を入れた溶液槽１に入れる
5. 2〜4 時間固定
6. 固定後、組織カセットを溶液槽 1 から組織安定化液を入れた溶液槽２に移す

→安定化組織の処理と包埋

7. 分子及び病理学的解析を行う

組織材料に基づくメタボロミクス研究の課題への取り組み

組織に基づくメタボロミクス、プレアナリシスのワークフローを標準化するため、組織材料のメタボロミクス研究における、NMR 用に検体調製及びスペクトル取得の標準操作手順を確立し、虚血、保管及び保存技術などのプレアナリシス手順がメタボロームに及ぼす影響を調査した。

結論として、我々の研究は、プレアナリシスのパラメータが、組織の分子解析結果に大きな影響を与えることを示した。結局のところ、組織に基づく分子解析の質は、プレアナリシス手順の内容のみによって決まる。したがって、SPIDIA の作業パッケージによって得られた結果は、SPIDIA の標準化活動のための基本データをも提供するだろう。SPIDIA が始めた米国 National Cancer Institute（NCI）との共同研究では、PAXgene 組織システムは、NIH 一般研究基金計画 GTEx（遺伝子型組織発現 www.commonfund.nih.gov/gtex/）によって、検死における組織採取について評価された。評価は、組織形態の質が、少なくともホルマリン固定の場合に匹敵することを示し、コンソーシアムの中では今後 PAXgene 組織システムを使用することになった。このプロジェクトにおいては、1,000 体の死体提供者から多数の組織を採取することが計画されている。詳細については下記のサイトを参照のこと：
http://www.genome.gov/Pages/About/NACHGR/September2011AgendaDocs/NACHGR_Sep122011_GTExUpdate_Struewing.pdf

血液検体に基づく分子診断のプレアナリシス相をどのように改善し標準化するか

分子診断は医療の大きな進歩をもたらしたが、生物学的検体の採取、操作、安定化及び保存についてのガイドラインがないために、その使用は限られている。SPIDIA は、特に血液由来 DNA、血漿由来の、細胞を含まない DNA 及び血液由来 RNA に焦点を当てた、汎ヨーロッパ的外部品質保証スキーム（EQA）のための委員会を立ち上げることを予定している。血液及び血漿検体のための、エビデンスに基づく品質ガイドラインの開発には、プレアナリシス手順においてさらに改善を必要とする重要なステップの特定が必要である。

目標の達成に向けて、ヨーロッパにおけるプレアナリシス・ワークフローの現状を分析するため、SPIDIA はリング・トライアルを実施した。EFCC (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine、http://www.efcclm.eu/)の援助を受け、全部で 322 の事例が、ヨーロッパ 30 国における 219 の研究室から集められた。

SPIDIA DNA 及び DNAplas リング・トライアル

参加研究室はそれぞれ、血液または血漿検体を受け取り、当該研究室の標準 DNA 抽出手順を用いて、これらの検体から DNA を抽出した。抽出した DNA の分光光度測定ののち、研究室はこの検体を SPIDIA の研究室（University

of Florence）に送付した。そこで我々は、DNA 検体を再び分光光度測定し、さらにリアルタイム PCR を用いて、単一コピー遺伝子である RNase P の量を測定した。DNA 検体の完全性を評価するため、もうひとつの SPIDIA 研究室（QIAGEN GmbH）ではパルスフィールド電気泳動による解析が行われた。血漿から抽出された DNA の完全性は、Isohelix ｴ Quality Check キット及び Agilent ｨ DNA キットを用いて解析された。さらなる DNA 品質パラメータとして、抽出 DNA 中の干渉の存在について、KineretTM Version 1.0.5 ソフトウェア(Labonnet Ltd.)を用いた速度論的解析が行われた。個々の検体の増幅されたデータが、定義された参照セットからの運動距離（KD）を計算するために用いられた。

SPIDIA RNA リング・トライアル

DNA リング・トライアルと同様に、SPIDIA RNA リング・トライアルの目的は、調査後にガイドラインを定めるため、血液由来 RNA に基づく解析におけるプレアナリシスのワークフローの現状を明らかにし、その問題点を発見し、血液検体についてのワークフローを改善することだった。参加研究室はそれぞれ、K2EDTA 中または細胞由来 RNA プロファイル安定化溶液が入った PAXgene 血液 RNA チューブ中に、当該研究室の標準方法により採取された 2 つの血液検体を受け取った。彼らはこの血液から異なる時間ポイントに彼らの内部手順に従って RNA を抽出し、SPIDIA の研究室（University of Florence）に送り返すよう依頼された。そこで RNA 検体は、事前に定義された以下のパラメータについて解析され、品質を評価された : 純度、全量（分光光度測定）、完全性（Agilent 技術 RIN 評価）、GAPDH、IL1β、IL8 及び c-fos 遺伝子の転写レベル（qPCR）及び干渉基質の存在（Kineret ソフトウェア）。

データ解析及び次の段階

3 つのリング・トライアルすべてのデータは、エビデンスに基づくガイドラインの第一稿を作成するために、プレアナリシス変数（例 : 保管温度及び用いられた抽出法）と、核酸品質に関連するパラメータ（例 : 収率、純度あるいは完全性）とを関連付けて解析された。最後に、我々は得られたすべてのデータについて統計学的評価を行い、参加者のための最終報告書を作成した。これらの SPIDIA リング・トライアルの結果に基づき、我々は現在、エビデンスに基づくガイドラインの第一稿を作成中である。それは実験室でのパフォーマンス向上を試験するために計画された、リング・トライアルの第二セットを含む予定である。

告知 : 3 回の SPIDIA リング・トライアルの内、第二回は現在参加受付け中である。http://www.efcclm.eu/spidia/に、詳細情報と申込フォームがある。参加無料。申込締切りは 2011 年 10 月 30 日。

最初の検定品質バイオマーカー・セットの同定及び解析が完了した組織中の RNA 及びたん白質

SPIDIA の目標の一つは、臨床組織検体の処理において、多くのプレアナリシス因子のうち、たん白質バイオマーカーに最も影響するものを見つけることである。前号のニュースレター以降、SPIDIA パートナーは、最初の組織セットの解析を完了し、目的とする（逆相たん白質アレイ）及び目的ではない（タンデム質量分析）プロテオミクス法を適用して組織処理の間に変化するたん白質及びリンたん白質を同定した。これらのデータは現在、出版に向けた原稿作成のために準備されている。さらに、プレアナリシス相の RNA の安定性を解析するため、Affymetrix ｨ チップ解析が行われた。制御された安定な RNA 遺伝子が同定され、それらは組織検体のプレアナリシス相を監視するために使用可能な RNA 品質バイオマーカーを同定するため、今後数カ月で検証される。

血液中の RNA

血液品質バイオマーカー・グループの第一の目的は、血液検体におけるプレアナリシス変数の影響を受ける RNA

バイオマーカーを同定することである。我々はすでに、EDTA 血液検体及び安定化血液検体中の RNA のプレアナリシス変数を監視するためのバイオマーカー・セットを同定し、検証した。現在我々は、血液検体の大規模コホート研究におけるバイオマーカーの有効性のさらなる評価を計画している。さらに、バイオマーカーの数を増やすため、新しいマイクロアレイ研究から、さらなる候補が選択されており、今後数カ月の間に qPCR によって妥当性評価が行われる。

尿、血清、血漿及び組織のメタボロミクス

採取された新鮮な検体のプレアナリシス相においてもっとも大きく変化する低分子量の分子が同定された。この結果は、代謝産物を化学的コヒーレント・サブセットとして統合し、臨床/バイオバンク環境における組織管理中に生ずる望まない副作用の解釈を助けるために用いられ、信頼できる、妥当な調和された標準操作手順を決定するための情報を提供した。

ヒト血液検体の処理における統合ワークフローの開発

血液検体の処理における現在のワークフローは、in vitro 診断過程におけるプレアナリシス相と分析相とを明確に区別する。プレアナリシス系は通常、下流のアッセイのため、採取/運搬、保管及び目標生体分子の抽出を統合する。プレアナリシス相とアッセイをともに統合する系は使用可能ではなかった。SPIDIA 作業パッケージのひとつは、安定化された血液検体からの RNA 抽出の、低程度及び中程度の処理能力を実現する磁化ビーズ技術を用いた統合的ロボット・システムを開発すること目的としていた。さらに、解析のための検体採取の全過程を標準化するため、核酸に基づくアッセイの反応立ち上げをプレアナリシス・ワークフローへと統合する。すでに存在する QIAsymphony SP ロボティック検体調製プラットホームに基づき、QIAGEN は安定化血液検体から、miRNA を含む全 RNA を抽出する全自動プロトコルを開発した。当該ワークフローは、人の最低限の関与しか必要とせず、血液検体におけるプレアナリシス検体の操作をさらに標準化する。開発されたプロトコルは、安定化された血液検体の転写産物解析に使用する、miRNA を含む RNA の調整に用いられる。ワークフローの次の段階は、この RNA を用いた RT-PCR アッセイの立ち上げである。新しく開発された QIAsymphony AS ロボティック・システムに基づき、QIAGEN は、単離された RNA に適用し、定量 RT-PCR 反応のための完全なマスターミックスを調製するための反応設定プロトコルを作成した。

バイオマーカー開発計画におけるプレアナリシス・ツールの試験及びガイドライン

もうひとつの SPIDIA 作業パッケージは、バイオマーカー発見計画における他の作業パッケージで標準化されたプレアナリシス・ツールと手順の適合性を示すことを目的としている。選択された事例は次のものを含む：i) 全血におけるアルツハイマー病の遺伝子発現の特徴の検証、ii) アルツハイマー病を、臨床的に共通部分がある他の認知症と区別する能力、iii) 結腸直腸がんにおいて使用可能な遺伝子、microRNA の発現及び代謝産物の特徴の同定。

この枠組みの中で、デンマークの 3 つの病院における 155 人の転移性結腸直情がん（mCRC）患者と、139 人の健康な人の血清メタボロームをプロファイリングするため、我々はプロトン核磁気共鳴（1H-NMR）を用いた。我々の結果は、1H-NMR によるプロファイリングは mCRC の強力なメタボロミクス的特徴を確立する。mCRC 患者に由来するメタボロミクス的特徴は、一般的な生存を予測するとともに、疾患の進行を予測し治療を個別化するために用いることができる、新しいバイオマーカーの潜在的可能性についての知見を提供する。

この研究のこれまでの結果は 2 本の論文として出版された：

Bernini P, Bertini I, Luchinat C, Nincheri P, Staderini S, Turano P. Standard operating procedures for pre-analytical handling of blood and urine for metabolomic studies and biobanks. J Biomol NMR. 2011 Apr; 49(3-4):231-43.

Bertini I, Cacciatore S, Jensen BV, Schou JV, Johansen JS, Kruhｿffer M, Luchinat C, Nielsen DL, Turano P. Metabolomic NMR fingerprinting to identify and predict survival of patients with metastatic colorectal cancer. 投稿中

プレアナリシス・ワークフローを調和させるためのガイドラインの開発と今後の活動

異なる作業パッケージの進捗によって、SPIDIA はエビデンスに基づくガイドラインの開発を開始することが可能となった。SPIDIA パートナーの CEN（European Committee for Standardization in Brussels） は、プレアナリシス相の in vitro 分子診断のために作成中の文書で用いるヨーロッパ標準を開発するため、初めての国際ワーキング・グループ会議を企画した。

SPIDIA はまた、European Research Infrastructure BBBMRI （Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, www.bbmri.eu）のような診断部門外の組織とも協同している。

プレアナリシス・ワークフローを、ヨーロッパ以外の地域を含む、より広い国際水準で調和させる可能性をも評価するため、SPIDIA は、米国 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, www.clsi.org)、米国 OBBR (Office of Biorepositories and Biospecimen Research, www.biospecimens.cancer.gov)内の caHUB（cancer Human Biobank）、そして NIH 一般基金計画 GTEx (Genotype Tissue Expression, www.commonfund.nih.gov/gtex/)のような BRN (Biospecimen Research Network)イニシアチブとも協同している。

2011 年 6 月 13-17 日にプラハで開催された qPCR シンポジウムで多数の SPIDIA ニュースが発表された

2011 年 6 月 13-17 日、チェコ共和国プラハにて、qPCR シンポジウム、“リアルタイム PCR の発展μプレアナリシスから分子診断まで”（http://www.qpcrsymposium.eu/）が SPIDIA パートナーである TATAA によって開催された。このイベントは“SPIDIA：プレアナリシス相の標準化に向けて”を含むワークショップの一日から始まり、次の 2 日間はセミナー、さらにワークショップの 2 日間が続いた。セミナーは“腫瘍細胞の循環-CTC”及び“プレアナリティクスと標準化”という 2 つの大きな分野に分かれて開催され、後者には SPIDIA コンソーシアムから数人が講演者として参加した。最後の 2 日間にはワークショップ“SPIDIA：検体調製と品質管理、血液検体”、“SPIDIA：検体調製と品質管理、組織及びその他の検体”及びコンソーシアムの講師による“SPIDIA：SPIDIA 招待講演コース”が開催された。シンポジウムには世界中から 250 人が参加して大成功に終わり、講演者と聴衆の両者から高い評価を得た。

シンポジウムにおける SPIDIA パートナーによる講演：

Uwe Oelmueller：遺伝的プレアナリシスのワークフロー：課題と解決

Mario Pazzagli：血液検体における分子的手法のプレアナリシス相

Christian Viertler：分子解析における組織プレアナリティクスの影響

Marcel Kap：バイオバンクの検体をどのように用いるか：開発可能性と不可能性

Claudio Orlando：ヒトのがんにおいて変化するマイクロ RNA の発現：遺伝的及びエピジェネティック因子の影響

Ales Tichopad：qPCR による定量のエラー

Mikael Kubista：単一細胞の発現プロファイリング

ワークショップ　“SPIDIA：プレアナリシス相の標準化に向けて”

2011 年 6 月 13 日、qPCR シンポジウムにおいて、SPIDIA パートナーは DNA、DNAplas 及び RNA リング・トライアル（上記記事参照）に参加している研究室と会合を持った。SPIDIA の講演者は、参加研究室で用いられている主要な手順についての結果を示し、これら 3 つの SPIDIA リング・トライアルの目的、検体解析に用いられるプレアナリシス変数及びパラメータについて述べるとともに、最初のリング・トライアル及び検体解析に関する重要点について強調した。SPIDIA-RNA、DNA 及び DNAplas の配送箱の準備、参加研究室から返送された核酸検体の解析手順、及び Agilent RIN 評価と分光光度測定の標準操作手順の確立に関するすべての詳細が説明された。SPIDIA は研究室における改善を検証し、SPIDIA が最終的なエビデンスに基づくガイドラインを作成する助けとなる第二のリング・トライアルを参加者に提案した。

SPIDIA　倫理的、法的及び社会的なトピック

SPIDIA の作業パッケージは、SPIDIA プロジェクトにおける医療目的によるヒト材料の交換に関する規制及び倫理的トピックをも扱う。さらに、作業パッケージは参加する科学者に、ヒト材料を用いた研究周辺の異なる倫理的発展について認識させる。そこで、研究にヒト及び動物材料を用いる SPIDIA プロジェクトの参加者それぞれから１人ずつの代表者と、二人の国際的に優れた外部専門家、Ruth Chadwick (Cardiff University) and Anne Cambon-Thompson (INSERM)によって構成されるプロジェクト倫理委員会（PEC）が立ち上げられた。

公的ローカル・ルールが守られているか監視するため、公的文書が印刷され、PEC に送付された。参加者間での検体の交換は、OECI-TuBaFrost Code of Conduct（www.tubafrost.org）に基づき行われる。次に、ヒト及び動物材料の研究使用についての一般への透明性を確保するため、PEC は SPIDIA の倫理的、法的及び社会的トピックについてのウェブ・ページを http://www.spidia.eu に作成した。

倫理的発展に対する科学者の認識を促すため、倫理についての内部ワークショップが、SPIDIA コンソーシアムにおいて、SPIDIA 年会のいくつかの機会に外部アドバイザーの専門家とともに開催された。一方、アンケートも実施され、SPIDIA プロジェクトの倫理に関係する文書が、動物実験に関する文書も含め、参加者から集められた。

プラハにおける SPIDIA 年会では、“倫理発見討論：あなたの隣人に会おう”と題された PEC ワークショップも開催された。このセッションにおいては、社会とのいくつかの特徴的な関係、バイオバンキング及び材料を使用する上での規制について討論された。それによって規制の問題は倫理の問題とは異なるということが、参加者の間で非常に明確となった。規制に従うことは義務だが、倫理に従うことはそうではない。しかし、例えば公の肯定的な姿勢に大きく貢献する透明性など、倫理は忘れられてはならない。こうした肯定的な姿勢は、この分野をより厳しく規制する必要はないという当局の見方を導くからである。

我々に会うには

SPIDIA パートナーは、さまざまな会議においてこのプロジェクトと結果について、定期的な発表を行っている。

過去のイベント

・2011 BRN シンポジウム：2011 年 3 月 28-29 日　ベテスダ、米国メリーランド州

口頭発表：

_Uwe Oelmüler：EU プロジェクト SPIDIA 最新情報ﾑ遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善

_Sibylle Güdisch：プレアナリシスにおける変数がヒト組織検体のたん白質品質に及ぼす影響の調査

ポスター発表：

_Daniel Gröz：PAXgene 組織：形態及び核酸の同時保存のための新しい組織固定技術

http://www.brnsymposium.com/

・第 7 回　分子病理学及び（組織）細胞化学シンポジウム：2011 年 4 月 29-30 日　オロモウツ、チェコ共和国

口頭発表：

_Peter Riegman：形態及び分子診断における組織バンキング

http://lmp.upol.cz/workshop2011/abstrakta_patologie.pdf

・ISBER 2011 年 年会及び展示：2011 年 5 月 15-18 日　アーリントン、米国バージニア州

口頭発表：

_Marcel Kap：ルーチーン病理学における PAXgene 組織システム：病理学的アーカイブに対するバイオバンキングの機会の増加

http://www.isber.org/mtgs/2011/

・IFCC-世界ラボ・ミーティング：2011 年 5 月 15-19 日　ベルリン、ドイツ

口頭発表：

_Uwe Oelmüler：EU プロジェクト SPIDIA ﾑ遺伝的プレアナリシス・ツール及び in vitro 診断手順の標準化及び改善

_Kurt Zatloukal：プレアナリシスにおけるパラメータが組織に基づくバイオマーカーへ及ぼす影響

_Mario Pazzagli：血液検体のプレアナリシス相に関するエビデンスに基づく品質ガイドライン

http://www.berlin2011.org/

・TIDES カンファレンス 2011：2011 年 5 月 22-25 日　ボストン、米国マサチューセッツ州

口頭発表：

_Uwe Oelmüler：ヒト検体における遺伝的プレアナリシス・ワークフローの標準化と改善

http://www.ibclifesciences.com/TIDES/overview.xml

・ドイツ病理学会（DGP） 2011 年 年会：2011 年 6 月 16-19 日　ライプツィヒ、ドイツ

口頭発表：

_Sibylle Güdisch：プロテオミクス解析のための PAXgene 固定、パラフィン包埋組織の評価

http://www.pathologen-kongress.de/

・ 第 23 回ヨーロッパ病理学会議（ECP2011）：2011 年 8 月 27 日-9 月 1 日　ヘルシンキ、フィンランド

ポスター発表

_Christian Viertler：組織中の生体分子及び形態の同時保存のための新技術

_Marcel Kap：ルーチーン病理学における PAXgene 組織システムの使用

_Sibylle Güdisch：固定の遅れが臨床組織検体におけるたん白質プロファイルに及ぼす影響

http://www.esp-congress.org/

・MipTec カンファレンス 2011：2011 年 9 月 19-22 日　バーゼル、スイス

口頭発表：

_Uwe Oelmüler：プレアナリシス検体処理に関する SPDIA コンソーシアム

http://www.miptec.ch/

・逆相たん白質アレイ世界ワークショップ：2011 年 10 月 10-11 日　ヒューストン、米国テキサス州

ポスター発表：

_Sibylle Güdisch：固定の遅れが臨床組織検体におけるたん白質プロファイルに及ぼす影響

_Sibylle Güdisch：新奇固定剤が同一臨床組織検体による形態及び分子解析を可能にする

http://www.mdanderson.org/education-and-research/education-and-training/schools-and-programs/cme-conference-management/conferences/cme/conference-management-reverse-phase-protein-array-global-workshop.html

・第 53 回　組織化学学会シンポジウム：2011 年 10 月 12-15 日　ミュンヘン、ドイツ

口頭発表：

_Sibylle Güdisch：形態及び分子解析のための PAXgene 固定、パラフィン包埋組織の評価

http://www.helmholtz-muenchen.de/histochemistry2011

今後のイベント

・ESBB カンファレンス：2011 年 11 月 16-19 日　マルセイユ、フランス

口頭発表：

_Uwe Oelmüler：EU プロジェクト SPIDIA 㐧一般的プレアナリシス・ツール及び手順の標準化と改善

http://www.esbb.org/nov2011/

図 3.　SPIDIA パートナー、オランダ・ロッテルダムで 2011 年 4 月に開催された前回の SPIDIA 会議にて

奥付：　SPIDIA, QIAGEN GmbH - QIAGEN ストラッセ 1-40724 ヒルデン、ドイツ

商標：　KineretTM (Labonnet Ltd.); Agilent ｨ (Agilent Corporation); Isohelix ｴ (Cell Projects Ltd.); Affymetrix ｲ (Affymetrix Inc.)

3.5　DNA チップに関する実証試験

3.5.1　実験目的

205 個のエストロゲン活性評価用遺伝子を用いて、化学物質のエストロゲン活性評価用オリゴ DNA チップを作製し、Cy3 を用いたオリゴ DNA チップアッセイの再現性および安定性を測定することにより、エストロゲン活性アッセイシステムを構築した。このアッセイシステムを利用して、リグナン類化合物（sesamin、enterodiol、enterolactone、matairesinol、pinoresinol、lariciresinol、isolariciresinol、secoisolariciresinol）のエストロゲン活性を評価した。

3.5.2　実験方法

3.5.2 (1)　実験方法の概要

本実験では、150 個のエストロゲン活性評価用遺伝子を用いて、8 種類のリグナン類化合物のエストロゲン活性を評価した。この遺伝子セットは、エストロゲン類、フェノール誘導体、フタル酸エステル、パラベンや天然物由来の疎抽出物や有効成分などの解析、さらにはラット脳の遺伝子解析に用いられており、cDNA チップとして十分な検証を行ったものである（文献 1-11）。

3.5.2 (2)　実験方法の説明

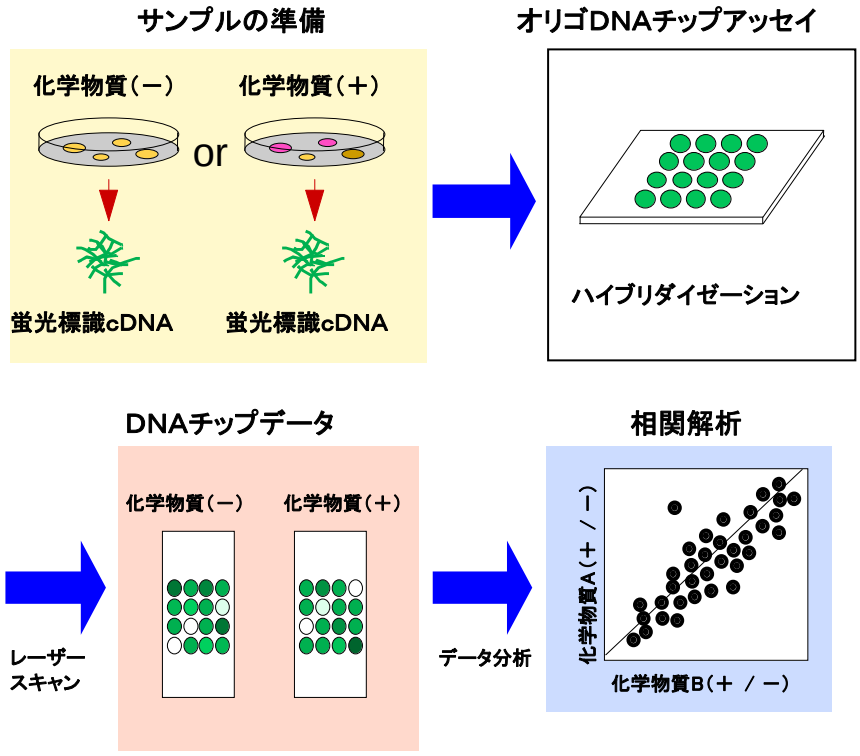


図１．実験方法。化学物質で処理なし（化学物質（－））あるいは処理した（ 化学物質（＋））細胞から、total RNAを抽出した。抽出したRNAからcDNAを合成し、蛍光色素で標識した後、オリゴDNAマイクロアレイに対してハイブリダイゼーションを行う。ＤＮＡチップ上のスポットの蛍光強度をレーザースキャナーにより計測し、測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。各スポットについて、化学物質 （＋）と化学物質（－）の蛍光強度の比率を計算し、この比率を２８個のコントロール遺伝子の値で補正して、$\log_2$値に変換した。化学物質AとBとの間の相関により化学物質の影響を評価する。

（a）トータル RNA の抽出

活性炭で処理した培地で三日間培養したヒト乳癌細胞 MCF-7 にエストロゲン（17β-estradiol, E2）10 nM を加えて、さらに三日間培養した後、細胞を回収し、QIAGEN の RNeasy Plus Mini キットを使用して、細胞からトータル RNA を抽出した。DMSO で処理した細胞をコントロールとして用いた。

（b）mRNA の増幅

ジーンアレイのハイブリダイゼーションには多量の RNA が必要となる。そこで、ナノグラム単位の微量なトータル RNA 抽出サンプルからマイクログラム単位（DNA チップを用いた発現解析に必要な量）のアンチセンス RNA（aRNA）を増幅する必要がある。

（a）で抽出したトータル RNA を用い、インビトロジェン社 SuperScript RNA Amplification System を使用して、mRNA の増幅を行った。

（c）cDNA の合成および蛍光標識

（b）で増幅した RNA を用いて、インビトロジェン社 SuperScript Indirect cDNA Labeling System を使用して、cDNA を合成し、さらに、Cy3 で cDNA を標識した。標識された cDNA を精製した後、12 μl の TE バッファーに溶解した。

（d）DNA チップアッセイ及びデータ分析

上記（c）の標識法で調製した標識 cDNA を DNA チップに載せて、65℃で一晩ハイブリダイゼーションさせた後、蛍光スキャナーFLA-8000（FujiFilm）を用いて各スポットの蛍光強度を測定した。

測定されたデータはマイクロソフトエクセルを用いて分析した。まず、各スポットについて化学物質処理したときの蛍光強度と処理しないときの蛍光強度の比を求め、この比率を 28 個のコントロール遺伝子の値で補正して、$\log_2$値に変換した。

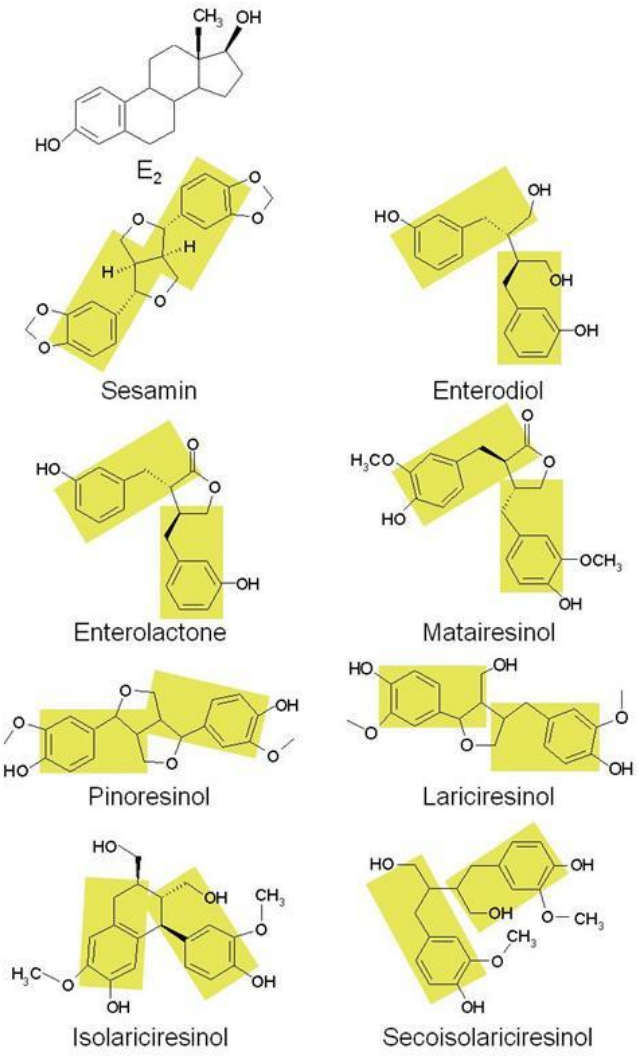


図 2　化合物の構造図。フェニルプロピノイド構造を示した。

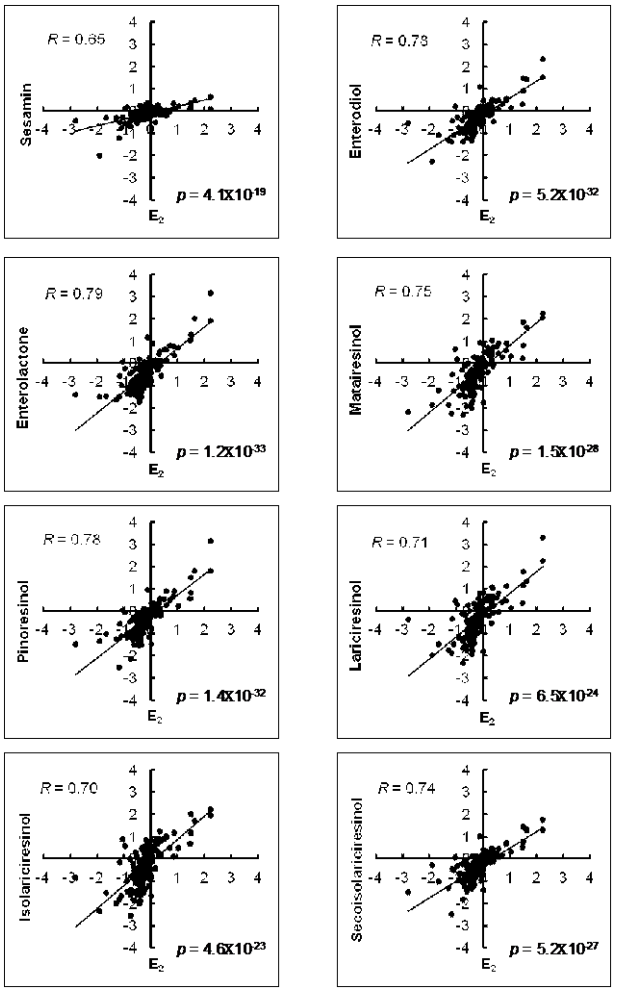


図 3　各リグナン類化合物の DNA マイクロアレイアッセイの結果とエストロゲンの結果の間の遺伝子発現プロファイルの相関解析。150 個のエストロゲン反応遺伝子を用いて、解析を行った。縦軸と横軸はシグナルの蛍光強度を $\log_2$値で示している。

3.5.3　実験結果及び考察

今回の実験で評価したリグナン類の中に、enterodiol、enterolactone、matairesinol、pinoresinol、lariciresinol、isolariciresinol、secoisolariciresinol はエストロゲンと高い相関性が見られた(相関係数 0.70～0.79)。（図 2、図 3 参照）。

これらの結果から、このマイクロアレイアッセイシステムを利用して、高い安定性と信頼性のデータを得ることができると考えられる。今後、このオリゴ DNA チップアッセイシステムを用いて、多くの化学物質のエストロゲン活性を解析し、評価することができる。

3.5.4 参考文献

1. Inoue, A., Yoshida, N., Omoto, Y., Oguchi, S., Yamori, T., Kiyama, R. and Hayashi, S. (2002) Development of cDNA microarray for expression profiling of estrogen-responsive genes. J. Mol. Endocrinol. 29, 175-192.

2. Terasaka, S., Aita, Y., Inoue, A., Hayashi, S., Nishigaki, M., Aoyagi K., Sasaki, H., Wada-Kiyama, Y., Sakuma, Y., Akaba, S., Tanaka, J., Sone, H., Yonemoto, J., Tanji, M. and Kiyama, R. (2004) Expression profiling of the estrogen responsive genes for evaluation of estrogen activity among natural estrogens and industrial chemicals using a customized DNA microarray. Environ. Health Persp. 112, 773-781.

3. Ise, R., Han, D., Takahashi, Y., Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2005) Expression Profiling of the Estrogen Responsive Genes in Response to Phytoestrogens Using a Customized DNA Microarray. FEBS Lett. 579, 1732-1740.

4. Terasaka, S., Inoue, A., Tanji, M. and Kiyama, R. (2006) Expression profiling of estrogen-responsive genes in breast cancer cells treated with alkylphenols, chlorinated phenols, parabens, or bis- and benzoylphenols for evaluation of estrogenic activity. Toxicol. Lett. 163, 130-141.

5. Dong, S., Inoue, A., Zhu, Y., Tanji, M. and Kiyama, R. (2007) Activation of rapid signaling pathways and the subsequent transcriptional regulation for the proliferation of breast cancer MCF-7 cells by the treatment with an extract of glycyrrhiza glabra root. Food Chem. Toxicol. 45, 2470-2478.

6. Parveen M, Inoue A, Ise R, Tanji, M. and Kiyama, R. (2008) Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (EstrArray). Environ. Toxicol. Chem. 27, 1416-1425.

7. Parveen, M., Zhu Y. and Kiyama, R. (2009) Expression profiling of the genes responding to zearalenone and its analogues using estrogen-responsive genes. FEBS Letters 583, 2377-2384.

8. Dong, S. and Kiyama, R. (2009) Characterization of estrogenic activity of ginsenosides in MCF-7 cells using a customized DNA microarray. Food Chem. 113, 672-678.

9. Xu, Q., Hamada, T., Kiyama, R., Sakuma, Y. and Wada-Kiyama, Y. (2008) Site-specific regulation of gene expression by estrogen in the hypothalamus of adult female rats. Neurosci. Letts. 436, 35-39.

10. Zhu, Y., Ogaeri, O., Suzuki, J.-i., Dong, S., Aoyagi, T., Mizuki, K., Takasugi, M., Isobe, S.-i. and Kiyama, R. (2011) Application of Fluolid-Orange-labeled probes for DNA microarray and immunological assays. Biotechnol. Letts., 33, 1759-1766.

11. Dong, S., Furutani, Y., Suto, Y., Furutani, M., Zhu, Y., Yoneyama, M., Kato, T., Itabe, H., Nishikawa, T., Tomimatsu, H., Tanaka, T., Kasanuki, H., Masaki, T., Kiyama, R. and Matsuoka, M. (2012) Estrogen-like activity and dual roles in cell signaling of an Agaricus blazei Murrill mycelia-dikaryon extract. Microbiol. Res. 167, 231-237

4. ガイドラインの検討結果

遺伝子発現解析用 DNA チップ［改訂版］開発ガイドライン 2011（案）

1.概要

1.1 遺伝子発現解析用 DNA チップ

DNA チップは、基板の上に特定の塩基配列を持った DNA を高密度に配置し、固定したものである。この DNA をプローブとして、検体標品を精製・標識など前処理したものに対して反応させ、その反応物をレーザー光や電気的・化学的検出法によって高感度に検出する。これによって多数の遺伝子や多型 DNA について網羅的な解析を可能にするものである。遺伝子発現解析用 DNA チップは遺伝子発現をもとに遺伝子の機能状態についての網羅的な解析を目的としたものであり、その解析対象は遺伝子型解析の対象であるゲノム DNA などとは異なり、主に RNA、もしくは、それを調製した試料である。

1.2 本ガイドラインの目的と範囲

DNA チップは、近年の技術的進歩によって、基礎研究用のみならず、あらゆる疾患の検査・診断や各種薬剤感受性の検査などに利用されるようになってきており、新たなジャンルの次世代医療機器として期待されている。一方で、DNA チップは信頼性や再現性、標準化など臨床現場に広く導入するにはまだ問題も多い。これらの問題点を解決し、医療機器として DNA チップの開発意欲を向上させ、DNA チップ及び関連機器の開発を促進し活性化することを目的に、まず遺伝子型（ジェノタイピング）検定用 DNA チップについて「テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）開発ガイドライン 2007」を策定し、公表した（平成 19 年 5 月、経済産業省）。今回は、遺伝子発現解析用 DNA チップに焦点をあて、医療機器としての遺伝子発現解析用 DNA チップ及び関連機器の開発の促進・活性化を目的に、その指標となるためのガイドラインを策定する。

遺伝子発現解析用 DNA チップによる検査・診断への応用としては、疾患の早期発見・早期診断、客観的疾患分類・確定診断、治療法選択、病状変化把握や治療効果モニタリングなどが考えられる。臨床検査や診断などの実臨床で DNA チップを用いる場合、得られるデータの高い信頼性や再現性が重要であり、判定ミスや判定の曖昧さを極力排除しなければならない。特に遺伝子発現解析用 DNA チップの解析対象である RNA は不安定な物質であるため、検体の保管・運搬及び前処理を含めた取り扱いにおける質保証、さらに再現性や信頼性の確保など様々な問題点がある。この点については後に項目別に述べる。

DNA チップは専用の測定装置とともに使用され、複数遺伝子の測定値をアルゴリズムに基づいて解析し、医療情報として提供する。DNA チップおよび関連装置の開発の促進には、高性能な測定装置の開発だけでなく、データの互換性や精度や再現性の向上のための標準化も必要であり、またチップや装置の評価法についても指針が必要と思われる。そこで、本ガイドラインではチップを含めた測定装置、その評価方法、標準化と大きく 3 つの項目にわけて記述する。

なお、本ガイドラインは、DNA チップの研究・開発を円滑に進めるうえで有用と考えられる事項を掲げたものであり、製品化に当たって、これらの事項のすべてが必要となるとは限らず、

また、これら以外の事項が必要となる可能性があることに留意すること。

1.3 検査対象とリスク

検査対象は、血液、生検組織、手術採取標品、病理検査用パラフィン包埋標品などが考えられる。特に生材料の採取にはその迅速性、適切な保存処理がその後の解析に決定的な影響を与えると考えられ、そのプロトコルの標準化が重要な問題である。得られた測定結果は疾患の診断、治療法選択、病状経過や薬剤効果のモニターなどの参考となる。また、検体の採取には侵襲を伴うため、その負担とリスクを軽減する工夫や事故の補償に配慮すべきである。RNA が解析対象であってもそこから一部のゲノム情報も得ることができるため、遺伝子型解析と同様に個人情報保護に注意する必要がある。

1.4 先行事例

遺伝子発現解析用 DNA チップの臨床応用がすでに始まっている例として、国外で開発された乳がんの治療法選択に用いられる MammaPrint があり、本邦でも保険適用外ではあるが一部医療機関で用いられつつある。また、DNA チップとは異なるが、同様に乳がんの治療法の選択の際の指標として、RNA を対象とした複数遺伝子の発現解析診断キットとして RT-PCR 法を基礎とした製品 Oncotype DX が実用化されている。

1.5 測定システム

遺伝子発現解析用 DNA チップと装置は、開発メーカーが意図した性能を確保するために、遺伝子発現解析用測定システムとして一体化したものとして扱うことが必要であろう。DNA チップの性能は、これを解析する装置と組み合わされて規定される必要があることから、DNA チップとこれを解析する装置は、一体化した状態での性能を規定し、その信頼性を評価するかたちが求められる。

2. 測定装置(チップと装置)

2.1 原理と構造

⑴ 遺伝子発現解析用 DNA チップの検出原理

RNA の検出方式、装置で検出する出力信号を生み出す機構について詳細に検討する。

⑵ チップと装置の構造

基板やプローブ DNA などチップを構成する主要素の仕様や形状・サイズ・構造などについて検討すること。特にプローブ DNA に関しては、Tm（melting temperature）値、GC（グアニン・シトシン）比、配列の特異性や長さなど、プローブ設計の要件について検討すること。また、PNA や LNA などの人工核酸を用いる場合はその化学的性質についても検討すること。また装置に関しては、装置本体の構成、装置を構成する各構成要素の仕様、機能の概略などについて検討すること。

2.2 方法

(1) 検出の概要

プロトコル、即ち検体の準備から、検出・判定に至る全工程の流れ、特に RNA 抽出・RNA 増幅・標識等のチップ· 装置に導入する前工程、チップ・装置へのセッティング、装置での処理手順（処理条件）、信号から判定を導く工程等について技術的に詳細に検討すること。装置での処理は､マニュアル操作と自動操作の区別も明記し､操作におけるリスクについても評価すること。

(2) 装置の機能

信号検出特性に影響を与える可能性の高い温度制御機構、試薬送液機構、測定系、機械動作機構などは、各機構の動作、性能、役割を技術的に評価すること。また標準物質を用いて測定装置の評価や基準光源などの基準信号源による測定装置自体の校正を行うことが望ましい。

2.3 特異性、感度・ダイナミックレンジ、再現性等について

(1) 特異性

他の手法の解析により配列や濃度が既知である試料を用いて、実験的に DNA チップの特異性を検討すること。実験での評価が困難な場合は、DNA プローブの選定プロセスを詳細に説明すること。また、目的遺伝子以外と交差反応する可能性がある場合は、そのリスクについても検討すること。

(2) 感度・ダイナミックレンジ

標準検体、標準物質などを用いて、検出系の検出限界濃度やダイナミックレンジを検討すること。この際、使用した DNA チップと検出装置、反応プロトコル、検出条件などを明記すること。

(3) 再現性

DNA チップ、および検査システムによって得られるデータの再現性は十分に検証すること。再現性試験は、以下の項目について行うこと。

・有意な再現性を統計学的に判断するため、同一と見なされる試料に対し、少なくとも３つ以上の測定データを得ること
・検体は、複数の施設から収集すること
・再現性試験で使用される手順が、製品化時に示される手順と同様であること
・複数の製品ロットを使用すること

(4) 検査の品質管理

適切な陽性対照、陰性対照を設け、各種対照の意義、それらの結果がもたらす管理項目について技術的に検討すること。また、検査機器の設定条件に対するモニタリング方法及びフィードバック方法を検討し、所定の条件で検査が実施されていることをどのように管理されているか説明すること。各コントロール、モニタリング、フィードバックにより得られる情報から、異常デー

タとその管理方法を想定すること。

⑸ その他、性能特性に影響する要因

DNA チップを含めた測定における交差汚染には、別検体・別試料の混入の二者があり得るが、それぞれの予防に対してとるべき操作環境・設備・手順について技術的に検討し、また、交差汚染を評価するための試験を実施しその結果を残すこと。

検体に含まれる潜在な干渉物質は、必ずしも試料の調製によって除去できるとは限らず、試料の調製、または DNA チップでの検出に干渉する場合もある。したがって、干渉物質が検出性能に及ぼす影響について特性評価をすること。なお検査中の各種条件について、その設定根拠、特に RNA の定量に対する安定性について検討すること。

2.4 必要とするサンプル・検体、その前処理・保存法、試薬等について

⑴ 検体

検体の品質が RNA の品質や RNA 増幅・標識に大きく影響するため、RNA を得る検体の種類（例えば血液、組織）およびその採取方法、採取量について検討すること。また検体の管理・保管方法については検討すること。

⑵ 検体の前処理

検体から RNA を抽出・精製する方法について検討すること。また RNA の分解を防ぐための留意点を記すとともに、使用する RNA の品質の評価法について明記して、測定結果を保証できる RNA の品質基準を設定すること。なお RNA をなんらかの増幅法で増幅した上で用いる場合には、その増幅法と使用する試薬について検討すること。増幅した RNA を標識した上で後段の反応に使用する場合には、その処理法と使用する試薬について検討すること。

⑶ サンプルの保存法

検体、精製 RNA、増幅 RNA、標識 RNA、といったすべての段階のサンプルについて、保管法及び輸送法について検討すること。すなわち、保管・輸送に適した温度と性能を維持できる期間について明記すること。

⑷ 試薬

RNA の抽出・検査など各工程で使用される試薬について、その種類･濃度などに関して検討すること。試薬を DNA チップと共に提供する場合、再現性、精度等に対する試薬の影響について、プロセスの各段階で検証した結果を残すこと。試薬を DNA チップと共に提供しない場合には、DNA チップ使用者が適切な試薬を選択できるよう、必要な試薬の仕様および RNA の品質と量を評価するための方法・仕様を技術的に検討すること。

⑸ 試薬の保存性・安全性

各工程の反応に使用される試薬の保管法・輸送法についても検討すること。また各工程で使用

される試薬の安全性、および安全な取り扱いに必要な注意事項を検討すること。

⑹ 自動操作

サンプル調製に関して人為的要因による差異、施設間の差異を回避するために、自動化の導入が考えられる。自動化する際は、分注精度、温度制御精度を明記すること、試料間の交差汚染を防御できる構造、機構であること、環境からの汚染、例えば、空気中に浮遊している反応阻害物質、RNA 分解酵素等の汚染物質の混入を防止できる構造であること、トレーサビリティを確保可能な機構であること、人的過誤を回避するための工夫が施され、作業者への安全性が確保できること等を考慮すること。また、自動化が導入された場合も、その結果の再現性等、妥当性を確認すること。

2.5 ソフトウェア

⑴ 装置を構成するソフトウェアの概要

装置のソフトウェア構成、その機能、関係性について技術的に検討すること。その際、ユーザが直接操作する部分、機器を制御する部分、データの解析を行う部分、データの管理を行う部分等について、項目に分けて文書化されていること。特にデータの処理、解析ソフトウェアについては、詳細を記した説明書を作成すること。また、更にはユーザが操作ミスをした場合の動作、機器に異常が発生した場合の動作、停電発生時・停電復帰時の動作等、正規の操作・動作以外の状況発生時の対応についても検討すること。ソフトウェアの開発・設計に関しては国際規格（例えば IEC 62304:2006）などを参照すること。

⑵ 判定アルゴリズム

判定アルゴリズムについて、少なくとも判定に用いるプローブ DNA の種類、各プローブの重複数、判定に用いる測定値の定義、各プローブの測定値から判定を行うためのアルゴリズム、判定に必要な基準値の定義とその設定における統計学的な根拠、最終的な判定結果とその信頼度が十分な詳しさで文書化されていること。

2.6 データ処理

本装置を用いて取得したデータについてデータを保護するための手順が確立され、トレーサビリティの観点から、検査日時、検体 ID、DNA チップ及び試薬ロット、検査プロトコル、測定装置の対応が付けられるようにデータ管理されていること。

2.7 品質管理

⑴ DNA チップ

保存方法、保存期間、安定性など、DNA チップの品質に関わる基本情報、チップに固定するプローブ DNA の品質管理について検討すること。特に DNA チップの品質管理に関連しては、ISO/DIS16578 規格名称「マイクロアレイを用いた特定核酸配列の検出に関する一般的定義と要求事項」や GMP/QMS（ISO13485）などの製造管理/品質管理体制を検討すること。

⑵ 検査装置

装置の校正方法、校正（検査）頻度、校正に用いる標準物質、合格規格、交換部品など、検査装置の品質に関わる基本情報、検査装置の品質管理に関連した GMP/QMS（ISO13485）などの製造管理/品質管理体制に関して、検討すること。

3. 評価法

3.1 評価項目

当該 DNA チップの評価法としては、以下の項目を含むこと。

⑴ 他の発現解析手法との比較
⑵ データ解析、解析ソフト
⑶ 妥当性の確認
⑷臨床性能試験
⑸ 判定アルゴリズム
⑹ データ管理
⑺ 安全性

3.2 他の発現解析手法との比較

DNA チップの評価にあたっては、他の遺伝子発現の解析法と比較検討すること。比較は診断上重要な遺伝子について重要性を言及した後、当該遺伝子を対象に、少なくとも 1 種類の同一と見なされる RNA を鋳型にして定量する方法により行い、両者の一致率を遺伝子ごとに検討すること。遺伝子定量法としては、当該プラットフォーム以外の一般的な手法、もしくは性能が確認されている既承認の他の DNA チップ等を用いることができる。

3.3 データ解析、解析ソフト

解析ソフトについては、用途に対して十分であることを適切に妥当性が検討され、同一データから同一の結果が得られること。その再現性を保証するためには、アルゴリズムを明確に表現すること。具体的には正規化の手法、データ補正の方法、マーカー遺伝子の抽出方法、判定の方法などを数式等で表し、数値化したデータに基づき判定されること。

3.4 妥当性の確認

妥当性の検討にあたっては、各方法の良否の確定に用いる手法は、コスト、リスクおよび技術的可能性のバランスを十分に検討し、次の事項のうちの一つ、またはそれらの組合せであり、客観的な結果を残すこと。

・他の解析法で得られた結果との比較
・試験所間比較
・結果に影響する要因の系統的な評価

・方法の原理の科学的理解および実際の経験に基づいた有意性の評価
また失敗事例（判定不能、器具の故障、試薬の不具合等に起因するもの）に関しても分析すること。

3.5 臨床性能試験

本項目については、平成 24 年 11 月 20 日付薬食機発 1120 第 5 号通知別添２「ＲＮＡプロファイリングに基づく診断装置の評価指標」を参照のこと。

3.6 判定アルゴリズム

本項目については、平成 24 年 11 月 20 日付薬食機発 1120 第 5 号通知別添２「ＲＮＡプロファイリングに基づく診断装置の評価指標」を参照のこと。

3.7 データの管理

原則として試料の種類、試料数、試料の調製法あるいは起源、試料の使用目的（特異性など）の記録を残すこと。最終的な結果の出力だけではなく、結果出力前の画像ファイルや数値データ等を保存すること。なお信号の検出・分析、データ保存については、プライバシーとセキュリティを十分に確保すること。また結果に疑問が生じた場合には、データ処理段階毎に確認が可能となること。

3.8 安全性

交差汚染を評価するための試験を実施して結果を残すとともに、判定に失敗した場合、あるいは判定結果の解釈に失敗した場合のリスクも評価し、その際に用いたリスク分析手法についても検討すること。

4. 標準物質

4.1 目的

遺伝子発現解析用ＤＮＡチップ開発の各フェーズに応じて標準物質に求められる要件を示し、該開発品を用いた遺伝子発現解析データなどの信頼性を向上させることを目的とする。

4.2　標準物質に求められる要件

DNA チップ開発に用いられる標準物質には、特性の異なる様々なアレイ技術の精密性評価・正確性評価・結果表示のためのアルゴリズム検討に用いるもの（測定対象標品）や、当該開発品製造時の品質管理やルーチン検査における精度管理に用いるもの(精度管理用標準物質)がある。また、これらには測定結果のトレーサビリティの確認にも適用可能な性能が求められる。従って該開発品製造における標準物質の選定に当たっては以下の方法論的課題を考慮すべきである。

4.2.1 標準物質の選定

⑴ 測定対象標品の選定

当該開発品が検出対象とする遺伝子と遺伝子発現量の相対比較に使用される塩基配列を含むサンプルによる評価が求められる。これらの被検対象への値付けや当該開発品の校正を行うため、測定対象標品には対象遺伝子を含む複数のヒトＲＮＡサンプルや遺伝子発現量の相対比較に使用される内在遺伝子や人工的な対照塩基配列を含むサンプルを使用することを推奨する。また、測定対象と同じ塩基配列を有する上位の標準物質（認証標準物質など）を用いて被検対象の値付けをすることによって、測定結果のトレーサビリティを確認することもできる。

⑵ 精度管理用標準物質の選定

解析対象の特定遺伝子を検出できることが開発の過程で確かめられている当該開発品を市販のために製造する場合、当該開発品が正確な指示値を示すよう調整するために精度管理用標準物質を使用する。精度管理用標準物質には対象遺伝子や人工的な非遺伝子塩基配列のうち、ヒト染色体遺伝子よりも安定性に優れ、増産が可能である合成ＲＮＡやｃDNA 或いはその鋳型となるプラスミド DNA が適用され、当該開発品の性能評価が可能な部分の遺伝子配列或いは任意の非遺伝子塩基配列が含まれていれば良い。全塩基配列長等の仕様は被評価対象開発品の特性に合わせて開発者により決定されて差し支えないが、統一された測定条件（細胞溶解用緩衝液、プロテアーゼ、制限酵素等、抽出試薬に関する品質管理方法及びＲＮＡの標準処理手順マニュアル）が設定されるべきである。

4.2.2 標準物質の管理

⑴ 品質管理

標準物質は選定時に DNA シークエンシング等の方法によって配列を確認すること。標準物質を酵素合成等によって複製する場合は、複製ロット毎に遺伝子配列の確認を行うことによって相同性を担保する。また、電気泳動やＨＰＬＣなどを用いた塩基鎖長評価を行うことで、宿主由来塩基配列の混入や目的とする塩基配列の純度を確認する。精度管理用標準物質は酵素合成法による複製を経て使用されるが、複製を行う場合には適切な頻度で遺伝子配列が確認されなければならない。

⑵ 純度

複製の鋳型などに用いる DNA の合成については、ホスホロアミダイト法等の一般的な方法を行い、目的とした遺伝子配列が合成されていることを DNA シークエンシング法、質量分析（ＴＯＦ - ＭＳ）、ＨＰＬＣや電気泳動法によって確認する。

⑶ 濃度単位

標準物質を感度試験に用いる場合には、核酸定量法によって求められた既知濃度の標準物質を用いて希釈検体を作製し、検出感度の検定を行う。なお、核酸定量は吸光度法（OD260） によって実施する場合、260 nm に吸収を持つ不純物が含まれていないことを確認する必要がある。

また、可能な場合、濃度値が付与された認証標準物質によって値付けした標準物質を用いることで、トレーサビリティの確認を行うこともできる。

4.2.3 標準物質の入手

測定対象となる塩基配列については、ＣＤＣの Genetic Testing Reference Material Coordination Program[1)] において reference material として確立された細胞株を、国内公的機関、例えば独立行政法人　産業技術総合研究所などが Coriell 医学研究所を通じて入手し、保存及び管理を行い、当該開発品の機能評価を受託業務として実施するので、それらを利用することができる。なお、ヒトゲノムＣＤＣサンプルの保存中又は培養による後天的変異を監視するための定期的な検査も可能である。精度管理用標準物質としては、産業技術総合研究所が頒布するトレーサビリティが確立された認証標準物質を利用することができる。

注[1)]　Genetic Testing Reference Material Coordination Program (GeT-RM)は、遺伝子検査におけるＱＣ、研究、検定試験や測定データの検証に適した参照物質を研究者が利用できるよう、ＣＤＣ主導の基に設立された綱領である。）

5. 英文版ガイドライン

「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン 2010（案）」について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版（暫定版）を作成した。

R&D Guideline for DNA Microarrays for Gene Expression Profiling, 2010(Draft)

英語版の詳細については医療機器開発ガイドライン検討実務委員会・事務局までお問い合わせください。

【事務局】　TEL/FAX：029-861-7840　E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp

==========

R&D Guideline for DNA Microarrays for Gene Expression Profiling, 2010(Draft)

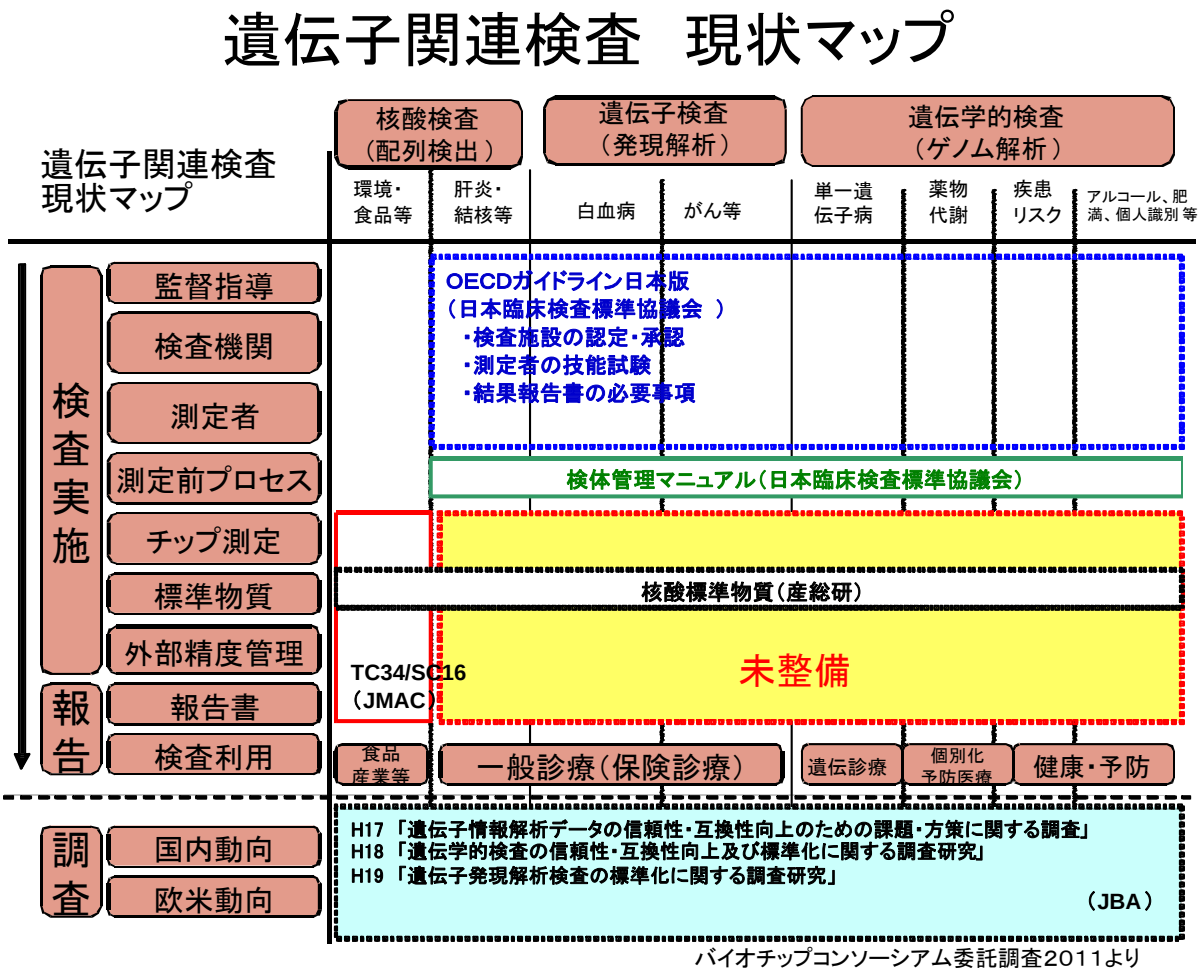
The guideline in English has been prepared for providing information abroad and handling inquiries from foreign countries.

For more information, please contact **The Secretariat of R&D Guideline for Medical Device**.

【Secretariat】　TEL/FAX：029-861-7840　E-Mail：human-ws@m.aist.go.jp

6.　平成 23 年度の総括と今後の展望

「遺伝子関連検査」は遺伝子検査、核酸検査、遺伝学的検査にわかれるが、中でも遺伝子発現解析に基づく検査である遺伝子検査については、2006 年には年間 400 万件の検査があった（日衛協資料）。しかし、そのほとんどは感染症診断用の検査であった。遺伝子関連検査の現状は、まだ未整備の部分が多く、測定前プロセス（いわゆるプレアナリシス）のマニュアルが日本臨床検査標準協議会（JCCLS）により策定された段階であり、チップを使った包括的な検査など多くの検査実施項目については未整備である（図「遺伝子関連検査現状マップ」参照）。今後、企業による遺伝子関連検査のアプリケーション開発が進むとともにこのような実施項目の整備が進むと考えられるが、技術的な開発ポイントの情報はますます重要になると考えられる。



バイオチップコンソーシアム委託調査2011より

バイオチップの市場動向については、「2007 年版ワールドワイド・バイオチップ＆装置市場の動向と展望」（Fuji-Keizai USA）によると世界のバイオチップ（DNA/RNA バイオチップ）市場は 2006 年は約 25 億ドルで、2010 年には 40 億ドルになると予想されていたが、リーマン・ショックなどの世界的な不況により、実際は約 15 億ドル程度（80 円換算で 1217 億円、2011 年：BBC リサーチ報告書）であった。一方で、日本の市場は DNA チップ・装置は 47 億 5 千万円（2011 年、富士経済）であり、診断用 DNA チップに限定すればまだほとんど市場は無い。

しかし、これは DNA チップが使えない技術であるということではない。遺伝子診断に使う遺伝子の数によって使う技術は異なっていて、遺伝子の数が 1～数個の場合は多くの方法が使える

が、数個～数十個だと PCR 法か SAGE 法（シーケンスによる方法）か DNA チップ法で、それ以上だとほとんど DNA チップしか使えない。現在は、少ない遺伝子数で診断する疾患の診断技術の開発が進んできているが、まだ DNA チップでしか解析出来ないような多くの遺伝子を使う遺伝子診断例が少ないので利用が進んでいないと考えられるが、今後はそのような疾患（例えば生活習慣病や神経性の疾患や多くのがんなど）の遺伝子診断法の開発が進むとともに DNA チップによる診断技術が進歩するものと期待される。

本年度、本事業では合計 3 回の開発ワーキンググループ委員会を開催し、遺伝子発現解析用 DNA チップに関する開発ガイドラインの策定を進めた。また、遺伝子診断用 DNA チップに関する最新情報を得るために、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアム研究部主任研究員山本伸子氏による国内外の開発動向に関する話題提供（「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発動向について」：「3.2.1 話題提供（１）」項参照）と、プレシジョン・システム・サイエンス株式会社住谷知明氏による話題提供（「検体前処理における核酸抽出とその自動化-PSS の技術紹介-」：「3.2.1 話題提供（２）」項参照）及び、富山大学消化器・腫瘍・総合外科嶋田裕先生による話題提供（「診断 DNA chip への期待と問題点」：「3.2.1 話題提供（３）」項参照）と、事務局による「本年度 DNA チップ開発ガイドライン事業の説明」（第 1 回開発ワーキンググループ委員会）を行なった。さらに、詳細な情報を得るために、バイオチップコンソーシアム（JMAC）に調査を委託し（3.3 委託調査項参照）、遺伝子発現解析用 DNA チップに関するガイドライン策定の背景と経緯をまとめるとともに、企業ヒアリングによりその必要性や各国のガイドラインや国際標準などとの関係について最新情報を得た。また、本年度ガイドライン策定に必要な情報として、FDA 資料や SPIDIA ニュースレターの翻訳資料を作成した（「3.4　欧米における DNA チップ関係の規制及び報告書」項参照）。また、DNA チップに関するアプリケーションと信頼性の評価例をいくつかの化学物質について試験した結果を実証試験例として示した（「3.5　DNA チップに関する実証試験」項参照）。

これらの情報をもとに、開発ワーキンググループ委員会で、「概要」、「測定装置」、「評価法」、「標準物質」に分けてガイドラインの検討を行い、検討結果を「遺伝子発現解析用 DNA チップ　開発ガイドライン（改訂版）2011」としてまとめた（「4.　ガイドラインの検討結果」項参照）。

本事業で得られたガイドライン案は経済産業省と厚生労働省の合同検討会（経済産業省の「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」と厚生労働省の「次世代医療機器評価指標検討会」の合同検討会）に提言として提出され、検討された（平成 24 年 3 月 9 日、第 11 回合同検討会）。そこで承認を得られれば、それぞれの省において以下の様な形で公表・活用される予定である（図「想定される成果」参照）。

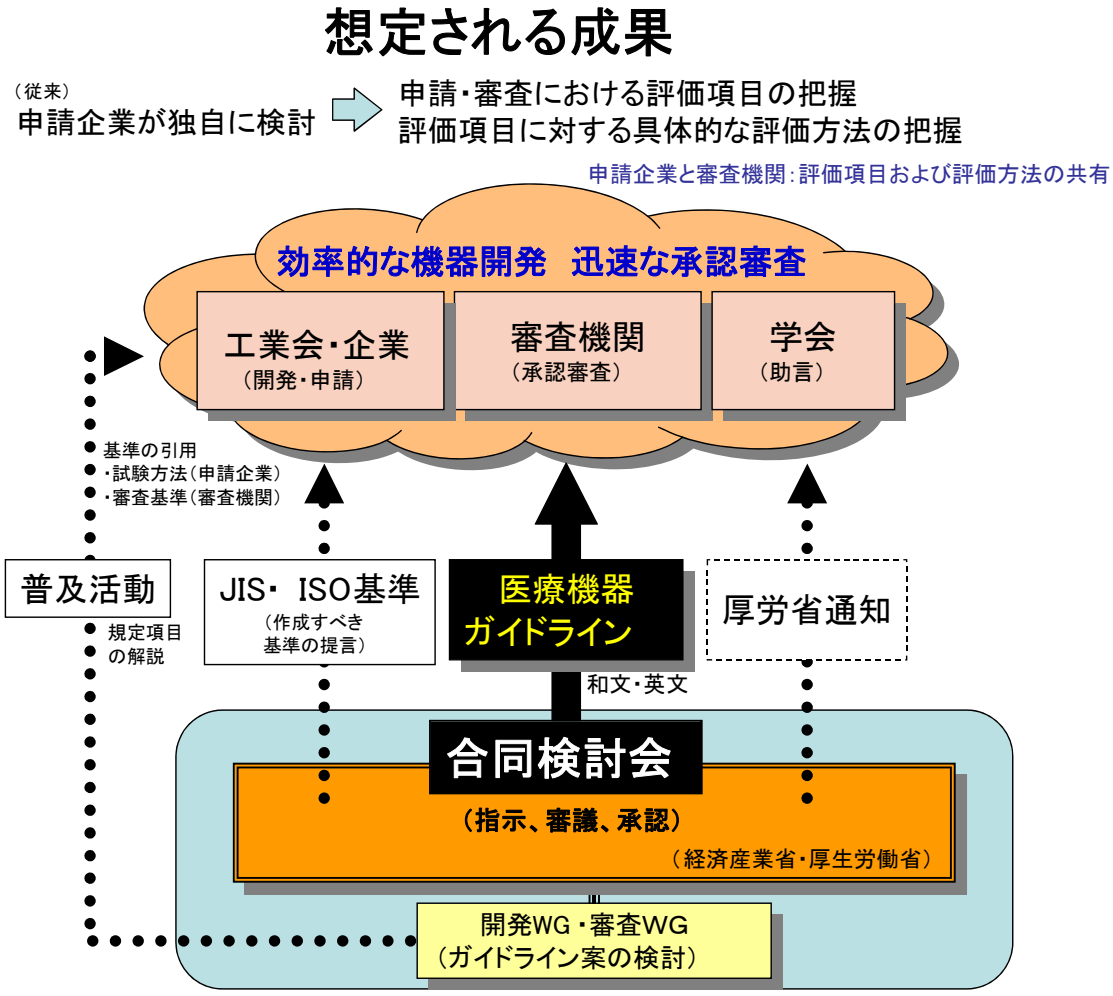
(1) ガイドラインの公表。
(2) 評価指標などの通知の発出。
(3) JIS

などの基準の検討。

これらのガイドライン・評価指標などが、工業会・企業における効率的な機器開発に貢献し、審査機関においては迅速な承認審査に寄与し、学会においても研究開発などに有用な情報源となることを真に期待したい。

一方で、本事業においても、ガイドラインの普及活動を行うことでガイドラインの有用性の理解を広めることも重要である。また、テーラーメイド医療機器としては DNA チップ以外の遺伝子診断装置が存在していることから、本事業の成果が遺伝子診断装置やその検体調製装置など、多くの関連する医療機器にも活用されることを期待したい。

本年度は、震災などの影響で実質的な活動期間が限られたが、本報告書にまとめたような成果を得ることができたのは開発ワーキンググループ委員のお陰である。加えて、本事業の事務局スタッフの支援無しには本事業は達成できなかった。ここに感謝したい。



Ｖ－６　画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

コンピュータで画像診断を支援するという基礎研究は 1960 年代には始まっており、当時は「自動診断」と言うネーミングが使われていた。胸部単純 X 線写真や胃二重造影写真の分野を中心に、欧米に負けず本邦から世界をリードするすばらしい多くの学術的な研究成果が発信されてきた。

一方、実用化面では、1998 年、世界最初のコンピュータ支援検出／診断（computer-aided detection/diagnosis; CAD）装置として、マンモグラフィ CAD 装置が米国の FDA（Food and Drug Administration, アメリカ食品医薬品局）の認可を得て発売されており、すでに 10 年以上の年月が経過している。現在の米国では、乳がん検診において年間 3800 万人の対象患者の半数以上はこの CAD 装置を用いて診断されると推定されている（販売台数は 1 万台規模）。マンモグラフィ CAD 装置に続いて、胸部単純 X 線写真、肺 CT、大腸 CT コロノスコピー、乳房 MR、前立腺 MR、乳房超音波の領域で FDA の認可を得て CAD 装置もしくはそれに類する商品（後者の 3 例はどちらかというとコンピュータ支援診断の範疇になる）が商用化されている。

本邦では、残念ながら薬事承認された商品はいまだにマンモグラフィ CAD 装置のみという現状であり、販売総数はいまだに 100 台未満と想定される。そのため、商用の CAD 装置を使った臨床評価に関する論文も、皆無に近いと言っても過言ではない。世界をリードできる技術力を古くから有しているにも関わらず、商用面でも学術的な臨床評価の面でも世界に大きな遅れをとってしまったのは、誠に残念な限りである。その理由の一つとして、本邦には薬事承認のための定まったガイドラインがこれまでになく、開発したシステムが、認証を経て製造販売に至らず、不必要な時間と費用を要していることが挙げられる。米国では、コンピュータ支援検出としての CAD 装置の承認基準を、2009 年 10 月に FDA の審査基準の見直しにあわせて厳しく設定したために、それ以降 CAD 開発に対する企業の意欲を大きく減退させ、その普及も大きく遅らせている悪因になっている。本邦ではそのようなことが起きないよう、CAD の本質を見極めたガイドラインの策定が関連する工業界から渇望されており、本開発 WG 委員会で協議を重ねてきた次第である。

本ガイドラインにより多くの商用化 CAD 装置が出現し、次の 10 年で CAD 装置の商用化が活況を呈するような状況になり、世界をリードするようになることを願ってやまない。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

1998 年、世界で最初に米国において医療機器として FDA に認可されたマンモグラフィ CAD（Computer-Aided Detection/Diagnosis）装置は、検診に保険適用が認められたことも加わって普及が目覚ましい。既に１万台を超える CAD 装置が臨床に使用され、医師の診断支援のツールとして高い評価が得られている。最近では乳房以外の部位に対応した CAD ソフトウェアの実用化が進むのに伴い、米国 FDA が CAD ソフトウェア用のガイドラインを策定し、CAD ソフトウェアを開発する大学や企業の研究機関へのサービスを提供している。

一方、日本では、医療機器のイノベーションとしての代表的な技術の一環に位置づけられている CAD 装置は、診断医から高い評価を得ていながら、米国に対して約 10 年も市場導入が遅れているとみられている。2010 年 12 月の時点で国内でのマンモグラフィ CAD 装置の導入施設が 100 に達しない状況である。2000 年 1 月 31 日にフィルムマンモグラフィ CAD 装置が薬事承認されたが、画質・その他の要因であまり普及せず、2007 年 4 月 9 日にデジタルマンモグラフィ CAD 装置が、また 2007 年 12 月 4 日、2010 年 3 月 17 日及び、2010 年 5 月 21 日に国内企業がマンモグラフィ CAD 装置の薬事認可を取得したのみである。このように、CAD 装置に関する薬事承認事例がまだ 5 件（2011 年 3 月現在）と非常に少ない理由として、日本国内ではソフトウェアに関する薬事法での取扱いが不明確な状況の中、CAD 装置の定義が定まっていない実情が挙げられる。また、これまでの承認事例では CAD 装置の薬事承認申請期間が約 3 年と時間がかかっており、薬事認可を取得した段階ではソフトウェアが陳腐化してしまっているという問題もある。その上、ソフトウェアの開発費と薬事申請に多額の経費がかかる問題のために、中小企業はもちろんのこと大企業でも医療機器としての CAD 装置の商品化を躊躇している。

このような厳しい状況下にあるにも関わらず、各大学の研究室や医療機器関連企業及びソフトウェアベンチャー企業等の研究開発部門では、将来性を見越して新たな CAD 装置の開発を試みている。装置も X 線撮影装置から X-CT、USI、MRI、PET/CT、眼底カメラ、及びカプセル内視鏡等と、また対象部位においても、これまでの乳房から肺、大腸、肝臓、膵臓、脳神経、前立腺、歯科パノラマ、及び病理等、多岐にわたった CAD 装置の研究・開発が進められている。

これらの実情を鑑み、日本の医療機器産業の活性化を考慮し、当開発ワーキンググループ(WG)委員会では､医療機器としての価値を認められているCAD装置としての効果･効能を謳える｢CADソフトウェア＋ハードウェア」のシステム、並びに将来ソフトウェアの単独医療機器が設定された場合を想定し、「CAD ソフトウェア」も念頭において、各企業がそれらを医療機器市場に早急に導入できるよう、製品開発と薬事申請を行ないやすくすることを目的として本ガイドラインを策定することとした。

3. ガイドラインの検討過程

CADx（コンピュータ診断支援）ソフトウェアを開発するために必要な評価方法などを技術的に規定することを目的に、国内の専門家を委員とする開発ワーキンググループ委員会を設置し、委員会を 5 回 （10 月 26 日、11 月 24 日、12 月 22 日、1 月 26 日、2 月 23 日）開催して、種々の検討を行った。その過程における議論を踏まえ、CADx の技術的評価のための基本方針をまとめた。ここでは、「コンピュータ検出支援(CADe：Computer Aided Detection)」、「コンピュータ診断支援 CADx（Computer Aided Diagnosis）」及びこれらに対するソフトウェアの設計・開発管理に関して検討した。CAD 装置は CADe と CADx の総称とする。

3.1 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 委員会概要

3.1.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 10 月 26 日 (水)　17:00～19:30

(2) 配布資料

資料 1－1：開発 WG 委員名簿
資料 1－2：事業の概要
資料 1－3：CAD に関連して策定すべきガイドラインの全体構成（案）
資料 1－4：審査ＷＧにより策定された審査ガイドライン（評価指標（案））
資料 1－5：開発ガイドライン（CADx）目次構成（案）

(3) 出席者

委員： 小畑 秀文、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、仁木 登、
藤田 広志、森山 紀之、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、古川 浩、諸岡 直樹
経済産業省：村上 一徳
国立医薬品食品衛生研究所：藪島 由二、植松 美幸
医薬品医療機器総合機構：池田 潔
事務局：本間 一弘、坂無 英徳（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①座長選任

・座長に小畑委員（東京農工大学）を、副座長に森山委員（国立がん研究センター）を選任する。

②今年度の方針

・今年は CADx の開発ガイドラインの策定を目標として議論する。
・開発ガイドラインは、昨年度において取り纏められた審査ガイドライン（案）を参考に、これに対して開発に必要な指針を技術的側面から規定することを骨子とする。
・CADx はモダリティと対象部位により技術的内容が異なることから、対象を例示し、技術

的に分類して開発ガイドラインを策定することとする。

③調査依頼

・検討すべきモダリティと対象部位、評価方法などの案に関して、11 月 12 日までに事務局へ提出し、次回の開発 WG 委員会にて審議する。

④その他

・ CAD 装置の性能の評価に必要な臨床データ収集代替法としては、電子ファントムや画像 DB などが候補となる。これらを作製する際の設計指針、仕様、作成方法などを骨子としてガイドライン化を検討する。

本件に関しては、データ収集、シミュレーションなどの実証を必要とすることから、外部機関に検討を依頼する。結果に関して本開発 WG 委員会にて審議する。

(5) 今後の予定

第 2 回開発 WG 委員会を 11 月 24 日（木）16:00-18:00 に開催する。

第 3 回開発 WG 委員会を 12 月 22 日（木）16:30-18:30 に開催する。

3.1.2 第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 11 月 24 日 (木) 16:00〜18:15

(2) 配布資料

資料 2−1：平成 23 年度　第 1 回画像診断分野・コンピュータ診断支援装置開発ワーキンググループ委員会 議事録（案）

資料 2−2：開発 WG 委員名簿（11 月 24 日現在）

資料 2−3：第 8 回 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会　議事次第および参考資料

資料 2−4：CADx の品質管理ガイドライン作成の考え方

資料 2−5：CADx の適用事例

参考資料 2−1：平成 21 年度 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）開発 WG 報告書（抜粋）

(3)出席者

委員： 小畑 秀文、安藤 裕、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、仁木 登、藤田 広志、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、古川 浩、諸岡 直樹

経済産業省：村上 一徳

事務局：本間 一弘、坂無 英徳、山岸 正裕（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①事務局からのお知らせ

➢ 資料 2−3 を用いて、第 8 回厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会の報告がなされ

た。

- ✧ 「IT を用いた遠隔医療や単独で診断支援機能を有するソフトウェアなど従来の既成概念で包括できないものについて位置づけの明確化」に関して説明がなされた。

- ➢ 審査ガイドラインのパブコメが終了し、意見を集約中である。
  - ✧ 薬事審議会で承認されれば通知が出される予定である。

②CADx の適用事例に関する検討

- ➢ CADx の FDA 認可事例は現段階ではなし。
- ➢ ガイドラインの編集方針について
  - ✧ モダリティや部位について個別に言及するのではなく、可能な限り包括的・全般的な内容で記述することとする。
- ➢ 資料 2－5 に記載の「抽出すべき特徴」について
  - ✧ CADx における診断アルゴリズムは医師が診断を行う時の読影法に必ずしも沿う必要はない。
  - ✧ 評価用 DB の各画像に対して医師による診断結果を付す際に、どのような診断基準に基づいているかを明確にすることが必要である。
- ➢ ガイドライン骨子案に記載の「安全性」について
  - ✧ 医学的な安全性のことではなく、システムの品質管理に関する記述を想定する。
- ➢ ガイドライン骨子案に記載の「禁忌事項」について
  - ✧ 想定する使用者、組み合わせて用いられるモダリティ、個人情報保護への配慮について言及する。

③ガイドラインの執筆分担

- ➢ 座長の決定のもと、ガイドラインを執筆分担する。

④話題提供者

- ➢ Dr. Petrick Nick と Dr. H. P. Chen に、藤田委員が来日の可能性について問い合わせる。

(5)今後の予定

- ➢ 第 3 回開発 WG 委員会を平成 23 年 12 月 22 日（木）16:00-18:00 に開催する。
- ➢ 第 4 回開発 WG 委員会を平成 24 年 1 月中に開催する。日程は調整する。

3.1.3 第 3 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 23 年 12 月 22 日 (木) 16:00～18:15

(2) 配布資料

資料 3－1 ：第 2 回開発 WG 議事録（案）

資料 3－2 ：「コンピュータ診断支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2011（案）

資料 3−3 ：「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改定案

(3)出席者

委員： 小畑 秀文、安藤 裕、清水 昭伸、中田 典生、仁木 登、藤田 広志、
横井 英人、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、古川 浩、諸岡 直樹
経済産業省：村上 一徳
医薬品医療機器総合機構：池田 潔
事務局：本間 一弘、坂無 英徳、山岸 正裕（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①前回議事録案の確認

- ４．議事（２）「CADx の適用事例に関する検討」にある“用いられる特徴量や処理プロセスについては公開すべきものとする。”という記述を、特許出願中などの場合を考慮し、さらに薬事申請書類に記載した情報は公表されないことを踏まえて修正する必要があるため、JIRA 所属の委員が文案を検討する。

②CADx に関する性能評価のための開発ガイドライン（案）の検討

- 各委員が分担執筆した箇所について議論が行われた。主な質疑応答は下記の通り。

(A) CADx 性能評価のための技術的指針

- モダリティという表現は医用画像診断装置（X 線、CT、MR、US 等）で使用している表現なので、他の装置の表現と区別して扱った方がよい。
- CAD の使用目的は基本的にはヒューマンエラー防止と考えている。
- 電子ファントムの米国での状況について確認した結果、CAD ソフトウェアの同種の A,B,C 社製品等を比較するための位置づけとしたファントムであり、現状では人体病状に適応するレベルには達していない。

(B) §3.1「システムの特性や仕様の明確化」について

- ここでの診断基準とは、CADx が分類やグレード等を出力する際の拠り所として用いた尺度という意味として扱われているが、病気の良悪性の鑑別ではない。
- 本ガイドライン本文中に、学会が認定し公表している診断基準やその入手先を例示する。

(C) §3.2「画像に関する仕様および医師による診断情報（あるいは病理診断結果）」について

- ここでの正解率とは、厚労省の認可基準を記載するという意味ではない。
- システムの性能評価指標の信頼性を検証することは、固定されたベンチマーク問題が存在しない現状では非常に困難である。ガイドラインにおいて検討することが望まれる。
- 使用目的がスクリーニングである場合と精査する場合とで、システムの感度パラメータや撮影条件を変更して使用するので、性能指標を一意に定めるのは困難である。後述の評価方法とも併せて、システムの使われ方を考慮した性能指標を検

討する。

(D) §3.3「評価方法」について

- 本事業が継続している間は、継続的に本ガイドラインの見直し作業を実施する。事業終了後に責任を持ってメンテナンスしてもらうため、政府による通知、PMDA での審査基準、評価方法の標準化、学会等への移管などの方策を検討する必要がある。
- この節のみならず、本ガイドラインが今後の科学技術の発展に伴って改訂されるべきであることを、あらたに「本評価指標の位置づけ」に関する節を設けてそこに明記する。
- 表 1 の 4)類似症例検索の順位など（順序尺度）を出力する場合についての欄に記載している「類似症例検索など」の扱いについては、CADx を使用して効果がある場合には記載し、ただ単なる検索機能のみであれば削除する。
- 類似画像検索は狭義の CADx に必須の機能ではなく、その結果を用いることにより医師の診断精度が向上すると申請書に謳われていなければ薬事審査対象ではないので、順位(順序尺度)を出力する場合の性能評価方法に関する記述は少なくとも一部削除する。
- 「評価項目」については、説明文書を加えることとする。
- CADx が存在すべき意義について整理記載する必要がある。

(E) §3.4「利用環境」、§3.5「特記事項」、§3.6「安全性・品質管理」、§3.7「禁忌事項・注意事項」について

- 「利用環境」については、厚労省医療施設向けガイダンスから引用する。
- 「安全性・品質管理」については、今回の性能評価に関する記載内容を加味してまとめる。
- 「禁忌事項・注意事項」についは次回までに確認の上、文章で記載する。

(F) 全体について

- 今回の議論を踏まえて内容を加筆・修正し、次回会合にて詳しい議論を行う。

③CADx に関する品質管理ガイドラインの検討

CADe と CADx との両用ガイドラインとして検討している。

④宿題の提出締切日は 2012/1/20(金)とする。

(5)今後の予定

第 4 回開発 WG 委員会を平成 24 年 1 月 26 日（木）に開催する。

3.1.4 第 4 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時: 平成 24 年 1 月 26 日 (木) 17:00〜19:20

(2) 配布資料

資料 4−1：第 3 回開発 WG 議事録（案）

資料 4−2：「コンピュータ診断支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2011（案）

資料 4−3：「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改訂案

資料 4−4：平成 23 年度 CAD 開発 WG 報告書（骨子案）

参考資料 4−1：医療情報システムの安全管理に関するガイドライン

(3)出席者

委員： 小畑 秀文、安藤 裕、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、
仁木 登、藤田 広志、横井 英人、鴛田 栄二、軸丸 幸彦、諸岡 直樹

経済産業省：村上 一徳

医薬品医療機器総合機構：池田 潔

事務局：本間 一弘、坂無 英徳、山岸 正裕（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①第 3 回議事録における修正について

- ４．議事（２）「資料 2-5 に記載の『抽出すべき特徴』について」に書かれていた「用いられる特徴量や処理プロセスについては公開するものとする」という部分を削除する。

②平成 23 年度 CAD 開発 WG 報告書(骨子案)

(A)事務局より下記の点について説明があった：

- §1「当該技術分野の概要」、§2「当該技術分野におけるガイドライン策定の意義」については、事務局が作成。昨年度の内容を必要に応じて若干修正する。
- §3「ガイドラインの検討過程」については、委員会の議事録や配付資料で構成。総括のみ座長に執筆を依頼する。
- §4「ガイドラインの検討結果」については、検討中のガイドライン案を掲載する。
- §5「平成 23 年度の総括と今後の展望」については事務局が作成する。

(B)参考資料として掲載すべき資料に関して、事務局より各委員に対して提案が要請された。

③今後の予定について

(A)事務局より下記の点について説明された：

- 第 11 回合同検討会が 3 月 9 日 10 時から開催される。
- 来年度の活動方針についての検討の要請
- 今年度の第 5 回委員会開催の必要性についての検討の要請

(B)今年度は話題提供者を招聘しないことを決定した。

④ソフトウェア品質管理ガイドライン改訂案の検討

(A)以下の検討結果を踏まえて、横井委員が 2011 年版の記載を見直し、次回委員会にて再検討することとなった。

(i) 「ソフトウエア」ではなく「ソフトウェア」に用語を統一する。

(ii) CAD、CADe、CADx の概念や用語の使用法を下記のように整理する：

✓ CAD は行為（コンピュータ診断支援）
✓ CADe や CADx は、それぞれコンピュータにより検出及び診断を支援するソフトウェア

(iii) 「コンピュータ診断支援ソフトウェア（以降、CAD とも記す）」という表現を「コンピュータ診断支援（以降、CAD と略す）ソフトウェア」に変更する。文章中の他の箇所にある類似表現における、括弧の位置や“…とも記す”という表現についても同様に修正する。

⑤CADx に関する開発ガイドライン（案）の検討

(A) §3.2「画像に関する仕様および医師による診断情報」について、以下の検討結果を踏まえて、2011 年版の記載を見直し次回委員会にて再検討することとなった。

(i) (1)に記載の「入力画像の仕様」について、CADx に影響を与える因子の具体例（単時相 or 多時相など）を加筆する。

(ii) (3)に記載の「正解（ゴールデンスタンダード）」について

(ア)用語“ゴールデンスタンダード”を CADx の開発時に使用した教師データとして使用すると、未来永劫変わらない病理診断を意味するものと誤解を招く恐れがある。よって、本ガイドラインでは“ゴールデンスタンダード”を使用しない。

(イ)“客観性・公正性・再現性を有する診断結果を「正解」として用い、評価指標として採用する”という主旨で表現を修正する。

（ウ）上記の評価尺度を得るための方法の一例として、治験レベルのデータ収集義務を課すと CADx の開発コストを大きく押し上げる恐れがあるため、合議診断により「正解」を作成した医師の経験年数を明示する事でもよい。

(B) §3.3「開発指標の位置づけ」以降については次回委員会にて検討する。

⑥今後の予定

(A) 性能評価データの代替法（ファントム画像の使用）に関する検討を再委託していた小寺先生に報告していただくことになった。

(B) 第 5 回委員会を 2 月下旬までに開催する。小寺先生とのスケジュール調整結果を踏まえて、事務局が日程調整する。

(C) 来年度も本委員会を継続審議する。

3.1.5 第 5 回開発 WG 委員会

⑴ 開催日時: 平成 24 年 2 月 23 日（木）10:00～13:00

⑵ 配布資料

資料 5－1：第 4 回開発WG議事録（案）
資料 5－2：「コンピュータ診断支援装置の性能評価」ガイドライン 2011（案）
資料 5－3：次世代医療機器評価指標（薬食機発 1207 第 1 号）
資料 5－4：「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改訂案

資料 5－5：平成 23 年度 CAD 開発 WG 報告書（案）

(3)出席者

委員：小畑 秀文、椎名 毅、清水 昭伸、中田 典生、縄野 繁、藤田 広志、森山 紀之、鴛田 栄二、古川 浩、諸岡 直樹

経済産業省：村上 一徳

医薬品医療機器総合機構：池田 潔

事務局：本間一弘、坂無英徳（産業技術総合研究所）

(4) 議事概要

①名古屋大学に再委託した「臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出」に関する報告

小寺吉衛氏（名古屋大学医学部保健学科）より報告が行われた。

主な質疑応答やコメントは下記の通り：

(ア) ファントム利用の問題点と解決案（標準画像 DB の利用）について：

(A) ファントムの問題点：

- ファントムを用いた CAD 装置の評価に関する研究事例は見当たらない。
- ファントムにはモデル化された典型的な病変が埋め込まれるので、これを元に CAD 装置を評価すると良い結果が出過ぎる傾向がある。
- ファントムで得られた画像が、臨床画像と全く同等であることを証明することは、現時点では不可能である。
- ファントムを利用する場合は、その問題点を認識して使用する必要がある。

(B) 臨床データの代替として、ファントムよりも、スライス厚や画素のサイズなどを揃えた画像標準 DB を用いる方が有効と考える。

- 標準画像で CAD 装置の性能を評価しておけば、最高性能のモダリティで取得された特殊な画像など、他の条件で撮影された画像に対する性能も高い確度で推測可能である。

(イ) 標準画像 DB について：

(A) 懸念される問題点：

- 画像を収集している間にモダリティの性能が向上し、DB が完成する頃にはコンテンツが陳腐化する恐れがあるためモダリティの進化速度をしっかり予測して標準画像の仕様を決める必要がある。
- 収集されたデータを仕分けするために、膨大な人的コストが必要となる。
- 薬事申請時に、申請者自らが治験用データを収集する（従来どおりの）方法が現実的ではないか。

(B) 標準的な画像に対応する CAD 装置と装置固有の特殊な画像に特化した CAD 装置とを異なるルートで審査する制度があっても良い。

- 非公開の評価用 DB と公開される開発用 DB があると有用ではないか（DB を公正

に管理する機関が必要）。

- 膨大なサイズの DB があれば、統計学的には治験そのものを行わなくてよくなると考える。
- 開発用(公開)DB と評価用(非公開)DB の適切な使い分けや膨大なサイズの DB を利用できる CAD 装置についてはこれらの方法により性能評価し、他の方法を必要とする装置については異なる方法で評価する、という考え方があっても良い。

(ウ) 今年度の報告書では、本再委託による検討結果報告を記載し、さらに本委員会としての意見（治験を行わずに CAD 装置の性能を評価するための枠組みの提言など）を盛り込む。

- 標準画像 DB を作る場合はどのような仕様にするか
- どの機関が予算化して、誰が管理すべきか、など

②開発ガイドラインの検討

(ア) §3.1「使用目的」について

- 修正意見なし

(イ) §3.2「適応範囲」について

- 修正意見なし

(ウ) §3.4「性能評価のための技術的指針」について

(A) CADx の定義変更について：

- 医学的に広く臨床で用いられている診断基準以外の情報を提示する機能は、CADx が具備すべき機能から除外すべきである。
- 「進行度」という用語は医学的には不適切（転移など全身の進行なのか、浸潤などの局所的な進行なのかが不明）である。

議論の結果、以下のように再定義した。

CADx の定義：画像を解析し、内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェアあるいはそれを具備する装置

(B) CADe にも CADx にも当て嵌まらないクラスに属する製品の評価方法の記載については、ガイドラインの改訂や新しいガイドラインの策定などで対応するかどうかも含めて、来年度以降に議論する。

- CADe と CADx を合わせたものよりも広い概念として Decision Support が使われ始めている。

(C) 付録に移動することになった箇所にある一節「米国 FDA にて認可された CADx の製品はまだ無く」は誤解を招く恐れがあるので修正する。

(エ) §3.5「利用環境」について

- 装置に不具合が発生しないことを確認できれば、SOUP アイテム（OS、MS-Word, Excel、グラフィカルなソフトなど）を CADx 装置と一体化しても構わないと判断する。

(オ) §3.6「特記事項」について

- 特段の記載事項がないので、本節は削除する。

(カ) §3.7「安全性・品質管理」について

- CADx はCADe よりも医学的に踏み込んだ情報処理を行うが、工業製品としての構成（アーキテクチャ）において CADe と変わる所はないので、CADe と同等の安全性・品質管理で充分（ネットワークを介して、モダリティやデータベースと画像データを交換する場合も同様）である。

(キ) §3.8「禁忌事項・注意事項」について

- 特段の記載事項がないので、本節は削除する。

③次世代医療機器評価指標（薬食機発 1207 第 1 号）について：

- 記載内容に関する技術的な裏付けや詳細化の必要性について、事務局から各委員について検討を要請された。
- 必要ならば開発ガイドラインで解説文を追加するなどして対応する。
- JIRA と PMDA との勉強会で得られた成果を開発ガイドラインに反映させることも一案である。

④「CADx の性能評価」開発ガイドラインの公表時期について

- 来年度に開発ガイドライン化を目指して審議を継続する。
- 途中経過を本年度の報告書に掲載する。

⑤「ソフトウェア品質管理」ガイドライン改訂（案）の検討

(ア) CADx 性能評価ガイドラインに関する検討において CADx の定義を再検討した結果に基づき、品質管理ガイドラインでも記載を再検討する必要がある。

(イ) 「CAD」は機能や行為を示す用語であることを踏まえ、CAD を行う装置を「CAD 装置」と表す（「装置」は、「ハードウェア」だけでなく「ソフトウェア」を含む場合もある）。

⑥その他

(ア) 合同検討会の日時や場所、事前参加登録の方法について、事務局より報告された。

(イ) 今年度の報告書について、作成方針の説明や執筆依頼が事務局より行われた。

(A) §3.2「再委託報告」は小寺氏に、§3.3「総括」は小畑座長に執筆を依頼する。

(B) 各委員に対して、本委員会からの提言として記載すべき事項の提案を依頼する。

(C) §4「ガイドラインの検討結果」に「基本的考え方」として、CADx 性能評価ガイドラインの内容を掲載する。

(D) CADx 品質管理ガイドラインについては今年度の議論をもって取り纏める。

3.2 再委託報告

3.2.1 報告の概要

臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出に関しては再委託として、名古屋大学医学部保健学科に研究班（班員：７名）を組織して検討を依頼した。

対象とするデータベースとしては、薬事審査申請において CAD 装置の性能評価を行う際に使

用するデータベースとした。検討の結果、対象となるデータベースについて、下記の提言がなされた。

* 電子ファントム[2]を用いることは困難である
* 臨床画像を用いるのがベストである
* 医用画像は多様であることから標準画像を考えるべきである
* DICOM の For processing だけでは不十分である

3.2.2 臨床画像データベースに関する提言

個体ファントム[3]と電子ファントムでは他の生体画像上に異常陰影を貼り付けて使用する。しかし、観察者実験では、医師は対象部位のみだけではなく、周辺の状況もよく見ている。

過去の文献を調査した結果、臨床画像とほぼ同等の評価を得た個体ファントムや電子ファントムがいくつか存在することを確認したが、これらを用いて CAD 装置の評価を行なっているものはほとんどなかった。画像のデータベースを用いて CAD 装置を評価するためには、その画像データベースが、対象となる疾患の様々な様相を、実際の疾患の分布と同じように提示しなければならない。個体ファントムや電子ファントムは、個々の疾患を模擬することはできても、多様な疾患の変化の様相をすべて再現することは非常に難しいことがわかる。このことから、個体ファントムや電子ファントムによる CAD 装置の評価のための画像データベースの作成は困難であり、データベースとしては臨床画像を集めることが最適であるとの結論にいたった。しかし、臨床画像のデータベースにはいくつか問題がある。

第１の問題は、対象となるそれぞれのモダリティで、対象となる疾患が必要な数だけ集まるかどうかである。

第２の問題は、医用画像は多様であることから、そのままでは CAD 装置の評価に用いることは難しいことである。臨床画像を集める方法については後ほど述べるとして、初めに医用画像の多様性について考察する。医用画像の多様性は、患者に起因する因子、コントラスト特性とそれに影響を与える因子、解像度とそれに影響を与える因子、ノイズ特性と被曝線量、ディジタル画像に関した因子などがある。

第３の問題として、CAD 装置開発企業のために、同じ臨床的な分布の特徴をもった開発用臨床標準画像データベースと評価用臨床標準画像データベースの二つを揃えねばならないことも挙げられる。

3.2.3 標準画像に関する提言

機器メーカが自社の装置の CAD ソフトウェアを開発する場合は、自社の装置の画像データを好きな時点で使用することができる。したがって、CAD ソフトウェアはその装置の画像のみで動

---

[2] 電子ファントムは、腫瘍をガウス分布などで数学的に模擬することで作成する。また、CT 画像から切り出した実際の肺結節を二次元投影して作成することもある。いずれも、画像処理で胸部単純 X 線写真などに重ね合わせて挿入している。実際の肺結節陰影と見分けがつかないほど精巧な電子ファントムも開発されている。

[3] ポリエチレンビーズ、パラフィン、ナイロン、アクリル樹脂などの素材をもちいて、球体、半球体、円形などの形状にし、腫瘍を模したもの。観察者実験の結果、実際の肺結節と見分けがつかなかったとする研究報告もいくつかみられる。

けばよいことから、対象とする画像データベースも、そのメーカのもののみでよい。これに対して、CAD ソフトウェアを単独で開発する企業は、画像データを医療施設等から借りてくる必要がある。この時の画像の属性が問題となる。すなわち、CAD ソフトウェアは汎用性を持たなければならない。

DICOM で規定されたフォーマットの一つである For processing は画像処理用のフォーマットで、生データに近く、ノイズ除去処理が施されていないという特徴をもっているが、一般画像では、ディジタル特性曲線[4]の横軸が対数であるのか線形であるのか、ビット数、画素の大きさについての規定もない。また、CT 画像では、スライス厚、フィルタ関数などについても何も取り決めがない。このようなままでは、たとえ臨床画像を多数集めたとしても、CAD 装置の評価に使うことはできない。そこで、班としては、CAD 装置の評価に用いる画像として、標準画像というものを提言する。標準画像は、

* 医用画像の多様性に配慮した画像
* いくつかのメーカから集めた画像の特徴がわからないように処理した画像
* 画質は落とさない

という特徴を持っている。例として、ノイズ対策、グリッド[5]対策には高周波カットで対応する。また、コントラストも調整する。標準画像の仕様を策定する際は、モダリティの発展に伴って陳腐化しないように、5 年後、10 年後の技術動向について充分に予測・検討する必要がある。

3.2.4 結論

臨床画像は､それぞれの疾患を専門とする臨床施設に収集を依頼するのが望ましい｡班からは、臨床画像の収集とその処理について以下のような提言があった：

* 臨床画像の収集とデータベースの管理･維持に要する費用のための予算を公的機関が計上する
* 経済産業省あるいは厚生労働省の管轄下の委員会から､国内の有数の医療施設に画像の収集を依頼する
* 画像の標準化処理を行う
* 画像のリファレンス・スタンダード[6]を決定する
* 各画像ついて、その画像だけから正しい診断を下すことに関する難易度を決定する

---

[4] システムの入出力特性を表す曲線で、入力である横軸に照射線量（相対値でも良い）、出力である縦軸にディジタル値（ピクセル値、グレイ値等）をとる。横軸は線形あるいた対数の目盛を用いる。

[5] 散乱線除去用の器具。薄い板状のもので中に格子（グリッド）状に鉛等の箔が 1cm 当たり数十枚平行に並んでおり、真っ直ぐ入る直接線は通すが、斜めに入る散乱戦は鉛箔でストップさせる。検出器の直前に置く。

[6]正確には､画像に含まれる病変のリファレンス･スタンダード（reference standard : RS）のこと｡RS は gold standard や truth とも呼ばれ、臨床研究において、その症例が間違いなく CAD 研究の対象となる疾患である、または間違いなく疾患ではない、ということを証明するための証拠のことであり、RS の決定が不明であったり、明確でない場合は、CAD 研究そのものの真偽が問われることになる。CAD 研究用の画像データベースに含まれる画像の RS の決定には、1) 手術または生検で得られた組織・細胞の病理所見； 2) 病理所見と臨床判断（経過観察）の組み合わせ； 3) 臨床判断のみ； 4) 上位の診断システムの結果(例えば、胸部単純 X 線像に対する CT 検査の所見)； 5) 専門医によるコンセンサス； 6) ファントム実験やシミュレーション信号など、既知のデータを用いる；の 6 種類の方法が挙げられる。悪性腫瘍の病変を対象として CAD を開発する場合には、すべての症例に関して病理所見で診断が確定していることが理想であるが、悪性が強く疑われない場合は、生検や手術なしで経過観察の臨床処置がとられる場合が多いので､病理所見と臨床判断との組み合わせで RS の決定が行われるのが一般的である。

これらの事柄を実施するにあたっては、データベースの収集と処理に経験のある団体、グループに依頼することが望ましい。

今後、できるだけ早い時期に、標準画像としての特徴を持つ臨床画像データベースを構築する必要があることを切に期待する。

詳細については、参考資料 3（再委託報告書）を参照すること。

3.3 総括

CAD 装置は異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するコンピュータ検出支援ソフトウェア（CADe：Computer-Aided Detection）と病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析して疾患の候補やその進行度あるいはリスク評価に関する情報を提供するコンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx：Computer-Aided Diagnosis）とに分けられる。昨年度は前者についての開発ガイドラインをまとめて報告したが、今年度は後者についての検討を進めた。

CADx に関しては現時点で国の認可を得て実際の臨床の場で用いられているものは日本では例が無く、欧米でも存在しないと思われる。CADx の審査基準も明確に定まっているといえる状況にもない。しかし研究は急速に進みつつあり、実用レベルに近い性能を持つシステムが着実に開発されつつあ~~る。~~り、実用に供されるのは時間の問題と言って良い。当委員会としては、この研究開発の進展状況をもとに、CADx の実用化ができるだけ速やかに進むための環境整備が極めて重要であり、CADx が満たすべき基本的な条件を早めに具体的に提示する必要があるものと判断した。すなわち、CADx の開発に対して適切な指針となる開発ガイドラインを提示することにより、開発過程での無駄を省き、開発を促進させ、CAD 関係の産業育成に寄与できるものと判断した。未だ CADx に関する開発ガイドラインが制定された例は無く、最初の試みと言って良い。そのため、十分に議論を尽くせない部分も残り、最終案として纏める段階には至らなかったが、基本的考え方及びその中の骨格とも言える部分については纏めることが出来たといえる。これに関連して、先に定めたソフトウェア設計・開発管理ガイドラインを CADx にも適用できるように内容の一部見直し、改定案として纏めた。

CAD の性能を評価するのに実際の臨床画像が用いられるが、その画像収集に多くの労力が費やされているのが現実である。上記の検討事項を議論する中で、実際の臨床画像収集の代替法に関しての検討も進めた。適切な代替法があれば、CAD のシステム開発を加速できる大きな利点があると判断されるが、代替データが実際の臨床画像に代わりうるものかどうかの評価が重要である。そこで、臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出に関しては再委託として、名古屋大学医学部保健学科に研究班（班員：７名）を組織して検討を依頼した。その結果、現状では実際の臨床画像に代わりうるものは無く、臨床画像を用いた標準画像データベースの構築の重要性が指摘された。

4. ガイドラインの検討結果

「コンピュータ診断支援装置の性能評価」の考え方

1. 使用目的

コンピュータ診断支援（Computer-Aided Diagnosis：以下 CAD）とは、X 線画像に代表される放射線画像をはじめとする医用画像に対して、コンピュータで定量的に解析された結果を提示し、「医師による診断」を支援することである。CAD の目的は、CAD 装置にて検出した病変部位の原画像にマーカなどを重畳表示し、医師の病変の見落としを減少させると共に、がん病巣の悪性度等の病変候補の特徴に関する定量的なデータを医師に示して診断を支援するものである。CAD 装置は、「異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するもの」と「病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析して疾患の候補やその進行度あるいはリスク評価に関する情報を提供するもの」に大別される。前者をコンピュータ検出支援ソフトウェア（CADe : Computer-Aided Detection）、後者をコンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx：Computer-Aided Diagnosis）と定義する。

本開発ガイドラインは、後者の CADx に対する安全性と性能を確保しつつ、科学的根拠に基づいて適正且つ迅速に開発を行えるよう、必要な留意事項をまとめたものである。

2. 適応範囲

医療用ソフトウェアのうち装置に付随するものであって、以下に基づくものとする。

定義：コンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx (Computer-Aided Diagnosis)）
画像を解析し、内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェアあるいはそれを具備する装置

用途：医師の診断を支援する。

3. CADx 評価のための技術的指針

3.1 システムの特性や仕様の明確化

開発する CADx の対象となるモダリティには、主要な医用画像診断装置である X 線診断装置、X 線 CT、核医学診断装置、MRI、超音波診断装置のみならず、臨床で医用画像を用いて診断を行う検査として内視鏡検査、サーモグラフィー、医用写真撮影、病理顕微鏡検査なども含まれる。さらには、将来的に臨床に用いられる可能性のある光イメージング、光超音波、分子イメージング検査など広い意味での医用画像を用いるモダリティも含まれる。対象部位は、前述のモダリティで検査された人体の部位で、一カ所の臓器のみならず多臓器も含みかつ時間的な次元の異なる画像を対象としてもかまわない。CADx においては、良悪性の判定のみならず、びまん性肺疾患

の鑑別診断のリストアップや疾患の程度の分類などもあり得るので同時に複数の疾患が対象となりうる。すなわち単一臓器・単一疾病の CADx から多臓器・疾病横断型の CADx まで様々な対象が想定される。

画像診断の分野では、様々な診断基準や診断ガイドラインを提唱した事例があるが、その中には適切な審査や査読を経ていないものも存在する。コンピュータ診断支援装置として、その安全性やソフトウェアとしての性能が妥当であったとしても、診断基準の医学的な認知がなければならないのは CADx として当然のことといえる。従って、CADx に採用する診断基準の妥当性の条件として以下に挙げる３つの要件のうち、最低でも１つを満たすべきである。

(ア) 日本国が公的学会ないし研究会に指定している団体すなわち、政府の諮問機関である日本学術会議の「日本学術会議協力学術研究団体」が策定した診断基準やガイドラインを採用すること。

(イ) 上記学会ないし研究会が、その妥当性を認定した診断基準やガイドラインを採用すること。[1]

(ウ) 上記学会ないし研究会が発行する学会雑誌の原著論文あるいは、国際的に認知されている学会雑誌に発表された原著論文として査読を通じて、その妥当性が認められている診断基準やガイドラインを採用すること。

3.2 性能評価用データベース整備に関する技術的指針

(1) 機能の明確化

CADx が対象とする臓器や病状（疾患名、良悪性の判定、重症度等）を明記し、これに使用するモダリティ（検査機器の種類）や入力画像の仕様（経時画像、造影剤有無）について記述する。

(2) 撮影装置・撮影条件の特定

CADx が適用できる撮影装置及び撮影条件の範囲について記述する。

(3) 正解の明示

CADx の開発時において使用した画像の正解について明示する。具体的には病理診断結果、合理的な診断結果（客観性、再現性）等を記述する。

(4) 評価数及び感度、特異度等の明示

CADx の性能を科学的根拠に基づいた評価数で感度、特異度等を計算して明示する。

[1] 妥当性の認定とは、１）で定められた学会や研究会が認定してこれらの発行する学会誌や機関誌にて、その認定を明記すること。ガイドラインの緒言などにある各学会からの推薦文のみでは不十分であると考える。

3.3 性能評価のための技術的指針

(1) 入力画像データの仕様、標準化・規格化、装置の適用範囲

CADx が有する性能を正しく評価するために、入力となる医用画像データの収集条件（モダリティ、撮影時の測定パラメータなど）、画像の空間的な歪みや背景雑音に関して詳細なデータを分析し、また、画像の仕様（画素数、濃淡階調など）を規格化することが望まれる。この結果に基づいて、開発する CADx 装置に適用できる入力画像の範囲や仕様を定める必要がある。

(2) 性能評価のための医用画像データの収集

開発に際しては、CADx の性能評価のために、該当するモダリティによって収集された部位の医用画像データの利用が必須となる。このためには、以下の事項に留意することが必要である。

（ア）用いる医用画像データは、「臨床研究に関する倫理指針（平成 21 年 4 月 1 日、厚生労働省告示 415 号）」を遵守して収集されなければならない。但し、データの収集に際して、匿名化された医用画像データを、個人が特定できない形（連結不可能匿名化データ）として入手できる場合は、事後の個人の特定が通常は不可能であり、個人情報も保護されることから、また、疫学的検証における医療データの利用と同様の観点から、施設の倫理審査委員会の審議を経て、倫理指針の適用を除外できる（詳細は Appendix を参照すること）。

（イ）医用画像データの量（症例数）については、客観性のある性能評価に必要な量を確保すると共に、以下の点に偏りのないことを担保していることが求められる。

①症例の多様性（病変の大きさ、病変の位置、病期、悪性度、進行度など）
②良性や悪性などの分類対象の各クラスの症例数の割合など
③年齢又は年代

偏りのない画像データか否かの判断は、上記①、②、③に関する実際の臨床データと比較した場合に著しい偏りが無いことが基準となる。具体的には、収集した画像データが特定の医療施設における一定期間の患者データから成り、恣意的な取捨選択をしていない場合には偏りのない画像データとしてよい。

（ウ）性能評価に用いる画像データは以下に関して留意する必要がある。

１）開発した機器を製造販売承認申請する際に添付する性能試験に用いる医用画像データとして、機器の開発時に使用したものではなく、異なる医用画像データを用いなければならない。これは、開発時に使用した医用画像データを適用すると、そのデータに特化した処理方式の採用やパラメータ調整などが可能となり、正しい性能評価が実施できないことが危惧されるためである。

２）同一の医療施設でデータ収集を行う場合は、開発用と薬事申請用の臨床研究計画を別々の計画書とするか、期間を明示的に分けることが望ましい。また、異なる医療施設で実施することも一つの方法である。

３）企業側の品質マネジメントシステムの設計管理体制において、医用画像データを開発用と薬事申請用に分けて管理することが可能であれば、後者を非臨床試験の性能検査に用いることは可能である。この場合、承認申請時には、薬事申請用の画像データの保管期間、保管方法、匿名化されたデータと実際の臨床データの紐付けなどについて医療施設側との契約に基づいて管理されていることを示す必要がある。

(3) 臨床評価及び非臨床試験の考え方

（ア）臨床試験の必要性

1) 非臨床試験であることの妥当性

一般的には、CADx により検出・提示される病変候補などを臨床活用しようとする場合、その有効性や安全性は Retrospective Study（後向き調査）で評価可能である。よって、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が非臨床試験における性能試験により、科学的に立証することができる。

2) 上記以外に、医療機器の臨床的な有効性及び安全性が性能試験等の非臨床試験成績又は既存の文献等のみによっては評価できない場合には治験に相当する臨床試験の実施が必要となり、製造販売承認申請においては臨床試験の結果を添付する必要がある。

3) CADx の性能評価において、その性能評価に使用することのみを目的として、通常の診療では必要とされない撮像を追加する場合は、治験に該当する。

（イ）非臨床試験用データの収集

1) 性能評価に用いる医用画像データは、評価結果の信頼性の観点から臨床試験の実施の基準（GCP：Good Clinical Practice）に準拠した取り扱いとする。ここでいう GCP 準拠の範囲は、「臨床研究に関する倫理指針（平成 21 年 4 月 1 日、厚生労働省告示 415 号）」を準用する範囲を基本とする。例えば、データ収集及びデータ提供については、倫理審査委員会の承認を受け、被験者へのインフォームド・コンセントを行った上、収集を行い、匿名化されたデータを入手する。また、データの信頼性保証については、医療施設側での診療録、医用画像データ等は、薬事法で求められる適切な期間で保管する旨、医療施設側に確認しておく必要がある。ここでいう「適切な期間」とは、薬事法第 14 条の規定に基づき、試験結果の根拠となった資料は製造販売承認審査が完了するまでか、あるいは企業の品質マネジメントシステムで定めている設計管理記録の保管期間で、これらの期間を下回ってはならない。

2) 集団検診データの利用なども考えられるため、倫理審査委員会の承認があれば、被験者へのインフォームド・コンセントについては、被験者の個別同意ではなく包括同意でも可能である。すなわち、当該データの利用が上記「臨床研究における倫理指針」第４．１（２）②項に基づき「被験者から文書により同意を受ける方法によるインフォームド・コンセントを要しない」場合に該当すると倫理審査委員会が判

断した場合が、それに該当する。

3) CADx の場合、医師が診断した結果に対して画像解析により有効性を評価するので、診療録との関連づけは必要としない。このように、個人が特定できない形で医用画像データを入手できる場合（連結不可能匿名化）は、個人情報が保護されるため、疫学的検証における医療データの利用と同様の観点から、施設の倫理審査委員会の審議を経て、倫理指針の適用を除外できる（詳細は Appendix を参照すること）。但し、この場合も、製造販売業者の責任として、申請データの信頼性保証の義務を負う必要がある。

(4) CADx の基本的使用方法

CADx の基本的使用方法としては以下の２つが考えられる。

- 使用方法１：医師がまず読影した後に、CADx の検出結果を参考にして、医師が最終診断を行う。
- 使用方法２：CADx の検出結果を医師が読影の最初から参考にして、医師が最終診断を行う。

何れの場合も、医師と CADx 装置による二重読影を基本し、下記の性能評価が適用される。

(5) 性能評価の考え方

CADx の性能評価では、その出力タイプや使用目的に応じて適切な方法を採用する必要がある。以下ではまず、共通に成り立つ性能評価の考え方について述べ、その後、CADx の出力タイプ別、具体的には、１）良性や悪性などの２クラス分類の場合、２）肺のびまん性疾患のパターンなどの多クラス分類の場合のそれぞれについて性能評価法を説明する。表１に、これらに該当する具体例を幾つか示す。なお、腫瘍のサイズなどの特徴量、単一あるいは複数の特徴量から導かれる悪性度や進行度などの連続値、類似症例の検索結果などを出力するのみのソフトウェアは CADx には含まれない。悪性度などに対して閾値処理などによりクラス分類を行ない、その分類結果を出力するものを CADx とする。

（ア）性能評価の概要

- 上記の(4)に示した使用方法の如何に関わらず、CADx の支援の下で医師が診断を行った場合に、医師のみによる診断と比べて統計的に有意に診断精度が向上することを、上記(1)～(3)に示した信頼性のあるデータベースを利用して科学的に示さなければならない。また、その際、CADx の使用により待ち時間や読影時間が著しく増加するなどの明らかな不利益があってはならない。
- 疾病の種類や悪性度などのクラスの定義は、十分な学術的根拠に基づいていなければならず、学術的な根拠のない独自のクラスを設定し、それらを CADx の性能評価に用いてはならない。

表１　CADx の出力別の具体例

1) 良性や悪性などの２クラス分類の場合	2) 肺のびまん性疾患のパターンなどの多クラス分類の場合
良悪性鑑別	単一臓器の複数疾患の同時分類（肺のびまん性疾患のパターン分類など）
悪性か経過観察かの判定	良悪性鑑別＋経過観察
要精（生）検か検査不要かの判定	要精（生）検か検査不要かの判定＋経過観察
要精（生）検か経過観察かの判定	

（イ）CADx の出力別の性能評価法

1) ２クラス分類の場合（例：良悪性鑑別など）

ここでは、CADx の出力もその使用目的（＝医師の最終診断）も同じ２クラス分類の場合を想定する。

この場合の性能評価法としては、以下の分類率や ROC (Receiver Operatorating Characteristic; 受信者操作特性)による評価が代表的であるが、それ以外の方法を否定するものではない。CADx の有効性を示すことが目的であるから、それに適した評価方法を用いてよい。

<u>クラス分類率による評価</u>

２クラス分類の場合には下記の表の数値を用いる。なお、良悪性鑑別であっても、経過観察や判定保留などのクラス出力もある場合には、次の「２）多クラス分類の場合」に該当するので、そちらを参照のこと。

表２　２クラス分類の場合の性能評価

コンピュータ / 正解	クラス１（例：良性）	クラス２（例：悪性）	
クラス１（例：良性）	a	b	a+b
クラス２（例：悪性）	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

ここで正解は、病理診断結果や合理的な診断結果から導かれていなければならない。また「合理的」とは、客観性や再現性があることを指す。例えば、上位の検査（生体組織診断やその他の画像検査）で決定したもの、十分な経験を積んだ医師（１名もしくは複数名）が当該の画像で診断をしたもの、あるいはこれらにより総合的に判定したものなどがあり得る。ただし、検査によっては、様々な要因によって検査結果がばらついたり、バイアスが含まれたりすることがある。例えば、観察者間変

動の大きい画像検査の場合である。そのようなケースでは、複数の医師による診断結果の平均や合意などによりばらつきなどを小さくするか、あるいは、より精密な別の検査に置き換える必要がある。

２クラス分類の場合の性能評価は、この表中の数値から計算される以下の i)、 ii）の分類率のいずれかを用いて行うものとする。

i) クラスの平均正分類率＝(a＋d) / (a＋b＋c＋d)
ii) クラス１の正分類率＝a / (a＋b)、クラス２の正分類率＝ d / (c＋d)、
※ i)を用いるのは、原則として、各クラスの症例数がほぼ同数である場合に限る。数に偏りがある場合は ii)の二つの数値の組を用いること。ただし、非常に大きな数の偏りは、(2)の（イ）で述べた通り好ましくないため、問題の無い程度まで症例を収集して偏りを解消する必要がある。

上記の数値を用いた統計的検定法に関する注意事項について述べる。全ての検定は、統計学上の手続きを踏まえたもので無ければならない。例えば、正規分布のようなパラメトリックな分布を仮定する検定法の場合には、その仮定の正しさも別途示さなければならない。その上で、上記(1)～(3)に示した信頼性のあるデータベースを利用して、最低一人の医師が CADx による支援を受けた場合と受けていない場合について、上記のいずれかの数値に対して検定を行ない、支援を受けることで統計的に有意に（$p<0.05$）性能が向上することを確認する必要がある。なお、クラスごとの分類率にコスト（重み）を導入して再定義したり、統計的検定を実施したりする場合には、そのコストが臨床的・学術的に正当であることを、文献等で確認をした上で検定しなければならない。

<u>ROC 解析などによる評価</u>

上記と同様の目的のために、ROC (Receiver Operating Characteristics)解析などの評価方法を利用しても良い。ROC の軸には、上記の ii)を用い（1 から各クラスの正分類率を減じた値でも可）、有意水準も同じ値（$p<0.05$）を用いることとする。ただし、対象によっては、LROC（Localized response ROC）、FROC（Free response ROC）、AFROC（Alternative FROC）、およぶ JAFROC（Jackknife AFROC）などの他の評価法が適していることがある。その場合には、上記の分類率を適切な性能指標に置換して用いること。なお、統計的検定に関する注意事項は、上記の「クラス分類率による評価」の場合と同様であるので、そちらを参照すること。

2) 多クラス分類の場合（例：肺のびまん性疾患のパターン分類など）

ここでは、CADx の出力もその使用目的（＝医師の最終診断）も同じ多クラス分類の場合を想定する。

この場合の性能評価は、以下の分類率やROCによる評価が代表的な方法であるが、それ以外の評価方法を否定するものではない。CADx の有効性を示すことが目的であるから、それに適した評価方法を用いてよい。

クラス分類率による評価

多クラス分類の場合には下記の表の数値を用いる。

表３　多クラス分類の場合の性能評価

コンピュータ / 正解	クラス１	クラス２	…	クラスｎ	
クラス１	a_{11}	a_{21}	…	a_{n1}	$S_1=a_{11}+...+a_{n1}$
クラス２	a_{12}	a_{21}	…	a_{n1}	$S_2=a_{12}+...+a_{n2}$
⋮	⋮	⋮	⋱	⋮	
クラスｎ	a_{1n}	a_{21}	…	a_{n1}	$S_n=a_{1n}+...+a_{nn}$
	$S_1=a_{1n}+...+a_{1n}$	$S_1=a_{21}+...+a_{2n}$		$S_1=a_{n1}+...+a_{nn}$	$S= a_{11}+...+a_{nn}$

ここでの正解の定義は、2 クラスの場合と同じであるので、そちらを参照されたい。

多クラス分類の場合の性能評価は、この表中の数値から計算される以下の i)、 ii）の分類率のいずれかを用いて行うものとする。ただし、複数のクラスを一つにまとめたり、あるいは、一部のクラスのみに注目して評価を行う場合には、まず、クラスを一つにまとめたり限定することの臨床的妥当性を学術文献等により確認する必要がある。その後、再定義したクラスを用いて表を作成して評価を行うこと。

i) クラスの平均正分類率＝$(a_{11}+a_{22}+\ldots+a_{nn}) / S$

ii)クラス i（i＝1…n）の正分類率＝ a_{ii} / S_i

- ✧ i)を用いるのは、原則として、各クラスの症例数がほぼ同数である場合に限り、数に偏りがある場合は ii) の数値の組を用いること。ただし、非常に大きな数の偏りは、（２）の（イ）で述べた通り好ましくないため、問題の無い程度まで症例を収集して偏りを解消する必要がある。

上記の数値を用いた統計的検定法に関する注意点は、「１）2 クラス分類の場合」と同様であるので、そちらを参照すること。

ROC 解析などによる評価

上記と同様の目的のために、全ての 2 クラスの組合せについて ROC (Receiver Operating Characteristics)解析を行うか、多クラス ROC（multiclass ROC）解析などの評価方法を利用しても良い。ROC の軸には、上記の ii)を用いることとする（1 から各クラスの正分類率を減じた値でも可）。その他の注意事項は上記の「１）2 クラス分類の場合」の「ROC 解析などによる評価」を参照のこと。

3) 性能評価のための読影実験における注意点

ここでは、CADx の有用性を統計的に証明する過程で行う読影実験についての注意点を述べる。

・評価実験では、少なくとも CADx を利用した場合としない場合についての 2 通りの読影実験を実施する必要がある。この時、同一医師群が同一症例群を用いて、CADx の利用無しと有りの 2 回の実験を短期間で行ってしまうと、症例に対する記憶が 2 回目の読影結果に影響を与える恐れがある。このように、評価結果にバイアスが混入する恐れのある読影実験は避けなければならない。

・CADx の利用により想定される不利益は全て記録し、その妥当性について評価する必要がある。例えば、CADx の出力の待ち時間や、CADx の出力を参照することで増加する読影時間である。これらを測定し、明らかな不利益が無いことを確認しなければならない。

・読影実験の再現性についても注意を払わなければならない。すなわち、第三者による追試によって同等の性能が得られるよう、必要なすべての実験条件を記録する必要がある。例えば、画像の仕様（解像度やサイズなど）、撮影条件（撮影パラメータや造影条件など）、対象疾病の種類や難易度、CADx を動作させたコンピュータ環境、CADx のパラメータや CADx の利用形態、CADx を利用した医師の読影経験や CADx に関する習熟度、その他必要なすべての情報である。また、これらの情報は、CADx の性能を提示する際に必ず一緒に開示できるように準備しておかなければならない。

(6) 臨床評価及び非臨床評価で使用するデータの条件

臨床評価及び非臨床評価で使用するデータセットに関しては、その数や 3.3.(2)（イ）に示す条件を満たしていることなど、性能評価に必要な項目を踏まえ科学的根拠に基づいて、その妥当性を示す必要がある。妥当性のあるデータセットであれば、１施設のみのデータであっても、技術的には十分な評価を可能とする。

3.4 利用環境

(1) 組み合わせるハードウェアとソフトウェア

CADx はハードウェアや他のソフトウェアと組合せて使用されることが想定される。IEC62304 はこの組み合わせの品質管理も含んだ規格であることから、この組み合わせの品質管理を行うために、開発及び保守サイクルの各プロセスの要求事項に適合した評価試験を実施し、結果を保管する。

1) 接続可能な画像診断装置の特定

接続可能な画像診断装置などの既承認医療機器を規定する。接続試験の結果において不具合を生じないことが接続の条件で、試験結果を添付することが望ましい。

①ソフトウェア実行環境の明確化

・ハードウェア環境の特定

組合せを許容するハードウェアの環境を詳細に規定する。CADx の動作を保証し、不具合の発生を誘発しないことが条件となる。また、動作を保証するための最低限の仕様を規定する。たとえば、CPU のクロック周波数、メモリ容量、ハードディスク容量、周辺機器、表示装置の仕様（空間分解能、時間的揺らぎ、幾何学的歪、色歪、画面サイズなど）。

・組み合わせるソフトウェアの特定

動作を保証する OS などの環境の詳細を規定する。

②機能の明確化

設計仕様書で網羅した要求事項に対して、次工程のアーキテクチャ設計やシステム試験の詳細計画が実施可能になるようにソフトウェアの機能をさらに展開し、その展開した機能単位でソフトウェア要求事項を記述する。具体的には、画像の受信、着目する特徴、特徴抽出の方法、統計解析の方法、出力方法など、開発、製造あるいは製造販売するソフトウェアが有する全ての機能を詳細に記述する。

③アーキテクチャ設計

下記に基づいてアーキテクチャを設計することが望ましい。

（ｉ）SOUP[2]アイテムへの対応

SOUP アイテム（開発過程が不明なソフトウェア）に対して以下のように対応することが望ましい。

・SOUP アイテムが要求するハードウェアおよびソフトウェアにおいて動作確認を行い、不具合が生じないことが確認された場合のみ、導入を検討することができる。

・SOUP アイテムが医療機器へ影響を与えることが想定される場合は、導入は不可とする。

(2) ネットワークセキュリティ

現時点において、薬事法制上、医療機器自身に要求されるセキュリティ基準は、制定されていない。しかし、厚生労働省からは、医療施設向けに「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン　第 4.1 版（平成 22 年 2 月）」が制定されており、医療施設の情報ネットワークに接続される医療機器においても、準用されることが医療施設から期待されている。そこで、CADx の開発・設計にあたっては、これを遵守する必要がある。

[2] IEC62304 用語および定義
開発過程が不明なソフトウェア（**S**oftware **O**f **U**nknown **P**rovenance）
既に開発されていて一般に利用できるが、医療機器に組み込むことを目的に開発したものではないソフトウェアアイテム（市販品（off-the-shelf）として知られているソフトウェア）または以前において開発されたソフトウェアでその開発プロセスに関する十分な記録が利用できないもの。

3.5 安全性・品質管理

現行の薬事法に規定される医療機器の定義に鑑み、CADx がソフトウェア単体でなく、ハードウェアも含む場合は、現状の製造販売承認申請と同等に扱われる。そこで、安全性・品質管理に関して、以下に記載する IEC 規格などに基づいて安全性や品質管理に関して試験を実施する必要がある。

（ア）一般的要求事項

ⅰ）電気的安全性、EMC

ⅱ）品質マネジメント

ⅲ）リスクマネジメント

参照：IEC60950-1、IEC 60601-1-2、ISO 13485、ISO 14971

（イ）推奨事項

医療機器としての法規上の要求事項としては、IEC13485 により品質マネジメントシステムが構築され、リスクマネジメントには ISO14971 が適用されていることが要求される。一方で、医療機器のソフトウェアのライフサイクルプロセスに関しては、IEC62304 :2006 (Medical device software - Software lifecycle processes)、IEC/TR80002-1 (Medical device software - Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software; 医療機器ソフトウェアー第 1 部：医療機器ソフトウェアへの ISO14971 の適用の手引き)が制定されている。

（ウ）その他

開発する製品が医療機器に該当するか判断し難い場合は、（独）医薬品医療機器総合機構、あるいは厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室に相談することを推奨する。

4. 関連資料（法令、通知、ガイドライン）

本開発ガイドラインに関連する関係法令、関連通知、ガイドラインなどを以下に記載する。

- ○ GCP 省令：「医療機器の臨床試験の実施基準に関する省令」、平成 21 年 3 月 31 日厚生労働省令第 68 号
- ○ 薬事法第 14 条(製造販売の承認)第 3 項（医療機器 GCP 省令の対象となる医療機器）
- ○ 薬事法第 80 条の 2(治験の取扱い)第 2 項（治験の届出を要する医療機器に関する規則）、第 3 項、4 項、5 項
- ○ 薬事法施行規則第 40 条(承認申請書に添付すべき資料等)第 1 項第 5 号
  五医療機器についての承認
  チ　臨床試験の試験成績に関する資料
  法第 14 条(製造販売の承認)第 3 項
- ○ 薬事法施行規則第 274 条（機械器具等に係る治験の届出を要する場合)
- ○ JIS C 60950-1（情報技術機器—安全性—第１部：一般要求事項）
- ○ JIS T 0601-1-2（医用電気機器　第１部：安全に関する一般的要求事項－第２節：副通則－電磁両立性－要求事項及び試験）
- ○ JIS Q 13485（医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項）
- ○ JIS T 14971（医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用）
- ○「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（案）
- ○「コンピュータ検出支援装置の性能評価」開発ガイドライン 2010（案）
- ○「コンピュータ検出支援装置におけるソフトウェア品質管理」開発ガイドライン 2010（案）

コンピュータ診断支援装置におけるソフトウェア設計・開発管理
開発ガイドライン 2011（案）

1. 使用目的

本開発ガイドラインは「コンピュータ検出支援ソフトウェア（CADe：Computer Aided Detection)」および「コンピュータ診断支援ソフトウェア（CADx：Computer Aided Diagnosis）」装置の設計・開発管理の方法を示すことを目的とする。

CAD 装置の製品実現の本質はソフトウェアの設計・開発管理であることから、本ガイドラインは、医療機器に組み込まれている若しくは不可欠な部分となっているソフトウェアに関して、その開発及び保守について IEC にて規定される規格「IEC62304（Medical device software - Software life cycle processes：ソフトウェアライフサイクルプロセス）」を引用する。

CAD装置の中核をなすソフトウェアは、それ自体が医療機能を有し、ハードウェア環境にて動作するため、他の医療機器に組込まれたソフトウェアと比較して、ハードウェアや他のソフトウェアとの組み合わせのバリエーションが増大する。そのため、設計・開発管理及び安全に対するリスクが増大する可能性がある。本ガイドラインは、そのようなソフトウェア実行環境におけるCAD装置の設計・開発管理の方法を規定するものである。

2. 適用範囲

本ガイドラインは、以下に定義される 2 種類のコンピュータ診断支援（CAD）ソフトウェアの設計・開発管理に適用する。

【コンピュータ検出支援ソフトウェア：CADeの定義】

画像を解析し、内蔵する基準に基づいて異常と想定される位置をコンピュータが自動的に抽出するソフトウェア、あるいはそれを具備する装置。

用途：医師の診断を支援する。

【コンピュータ診断支援ソフトウェア：CADxの定義】

画像を解析し、内蔵する基準に基づいて病変の候補部位をコンピュータが自動的に分析し、医学的に広く臨床で用いられている診断基準に基づく質的診断に関する情報を提供するソフトウェア、あるいはそれを具備する装置

用途：医師の診断を支援する。

3. 設計・開発管理項目

CAD ソフトウェアの設計・開発管理項目は以下の２項目とする。

1) 解析アルゴリズム

CADe 及び CADx の中核をなす解析アルゴリズムの管理すべき設計要素の明確化と、その設計要素に対する IEC62304（Medical device software - Software life cycle processes）及び JIS Q 13485（医療機器に関する品質マネジメントシステム）の各プロセスの適用方法を規定する。

2) 組合せるハードウェアとソフトウェア

CAD ソフトウェアはハードウェアや他のソフトウェアと組合せて使用されることが想定される。そこで、この組み合わせについても考慮された規格である IEC62304 に基づいて設計・開発管理を行うために、開発及び保守サイクルの各プロセスの要求事項に適用した評価試験を実施し、結果を保管する。

4. 設計・開発管理項目の各プロセスへの適用方法

1) ソフトウェア安全クラス分類

CADソフトウェアは医師の診断を側面から支援するものである。ソフトウェアに起因する不具合が患者や操作者などの医療関係者に影響を及ぼすことは否定しきれないが、診断そのものは医師による行為であり、CADソフトウェアはソフトウェア安全クラス（Ａ、Ｂ又はＣ）[9]におけるクラスＢに相当すると考えられる。クラスに応じたIEC62304の一連の設計開発プロセスを実行する。

2) 設計開発プロセスへの適用

設計開発のプロセスにおいては IEC62304 及び JIS Q 13485 を適用する。

①製品に関連する要求事項の明確化（意図する用途）[2]

下記に基づいて製品に対する要求事項を明確化する事が望ましい。

ⅰ）意図する使用目的、使用方法を明確に規定する。この際、上記の CAD の定義から逸脱しないことを不可欠な条件とする。

例：病変と想定される部位の抽出（CADe の場合）

例：異常部位の良悪性の鑑別（CADx の場合）

ⅱ）解析対象の画像、適用部位、解析対象の病変の特定

CAD の対象とする画像の種類と仕様（画素数、階調など）、適用部位および解析対象病変を特定する。

例：マンモグラフィの乳がん所見のうち、腫瘤病変、石灰化病変、構築の乱れ、FAD（Focal Asymmetric Density 局所的非対称陰影）（CADe の場合）

例：甲状腺腫瘤の良悪性の鑑別、慢性肝炎の肝線維化の質的診断（CADx の場合）

ⅲ）意図する使用者　　例：医師 [3]

---

[9] IEC62304 4.3 a)
クラス A：負傷又は健康障害の可能性なし
クラス B：重傷の可能性なし
クラス C：死亡又は重傷の可能性あり

[2] 保守サイクルにおいては、“変更の要求事項の明確化”となる

[3] 但し、他職種による CAD 装置の操作を制限するものではない

ⅳ）意図する使用環境　例：医療機関、ソフトウェア実行環境

②設計開発の指針と要求仕様の明示

下記に基づいて設計開発の仕様書において、開発の指針や要求仕様を明示する事が望ましい。

ⅰ）必要な附属文書

設計開発の方針、設計開発の要求仕様の詳細を附属文書（添付文書、取扱説明書、サービスマニュアルなど）に記載する。

ⅱ）接続可能な画像診断装置の特定

接続可能な画像診断装置などの既承認医療機器を規定する。接続試験の結果において不具合を生じないことが接続の条件で、試験結果を添付することが望ましい。

ⅲ）ソフトウェア実行環境の明確化

・ハードウェア環境の特定

組合せを許容するハードウェアの環境を詳細に規定する。CAD 装置の動作を保証し、不具合の発生を誘発しないことが条件となる。また、動作を保証するための最低限の仕様を規定する。具体的には、CPU のクロック周波数、メモリ容量、ハードディスク容量、周辺機器、表示装置の仕様など。

・組合せるソフトウェアの特定

動作を保証する OS などの環境の詳細を規定する。

ⅳ）機能の明確化

設計仕様書で網羅した要求事項に対して、次工程のアーキテクチャ設計やシステム試験の詳細計画が実施可能になるようにソフトウェアの機能をさらに展開し、その展開した機能単位でソフトウェア要求事項を記述する。具体的には、画像の受信、着目する特徴、特徴抽出の方法、統計解析の方法、出力方法など、開発、製造あるいは製造販売するソフトウェアが有する全ての機能を詳細に記述する。

ⅴ）性能の明確化

・解析性能

設計仕様書で設定した解析性能に対し、システム試験の詳細計画が実施可能になるように、試験条件を詳細に記述する。

システム試験に使用する症例データベースを具体的に特定する。

意図する用途に見合う解析性能を設定する。

例：真陽性率及び偽陽性率（CADe の場合）

例：2 クラス分類又は多クラス分類の正分類率（CADx の場合）

・解析処理時間

設計仕様書で設定した解析処理時間に対し、システム試験の詳細計画が実施可能になるように、試験条件などを詳細に記述する。

・解析処理待ち時間

設計仕様書で設定した解析処理待ち時間に対し、システム試験の詳細計画が実施可能になるように、試験条件などを詳細に記述する。

③アーキテクチャ設計

下記に基づいてアーキテクチャを設計することが望ましい。

ⅰ）SOUP[4] アイテムへの対応

SOUP アイテム（開発過程が不明なソフトウェア）に対して以下のように対応することが望ましい。

・SOUP アイテムが要求するハードウェアおよびソフトウェアにおいて動作確認を行い、不具合が生じないことが確認された場合のみ、導入を検討することができる。

・SOUP アイテムが医療機器へ影響を与えることが想定される場合は、導入は不可とする。

ⅱ）解析対象の病変の限定

解析対象の病変の種類を限定し、これらを明示する。

例：マンモグラフィの乳がん所見のうち腫瘤病変、石灰化病変、構築の乱れ、FAD など（CADe の場合）

例：甲状腺腫瘤の良悪性の鑑別、慢性肝炎の肝線維化の質的診断（CADx の場合）

ⅲ）解析対象病変の特徴の明示

病変の特徴を明示する。

例：大きさ、濃度、辺縁部の特徴など（CADe、CADx）

ⅳ）解析対象病変の特徴量の明示

病変の特徴量を選定し、これらを明示する。

例：大きさ、濃度、辺縁部の特徴などを定量化する（CADe、CADx）

※ここで、病変の特徴量は、十分な経験を積んだ医師による診断が下されている画像データに適用した結果に基づいて決定されていることが望ましい。

ⅴ）解析対象の病変ごとに検出手法を明示する。

---

[4] IEC62304 用語および定義

開発過程が不明なソフトウェア（Software Of Unknown Provenance）

既に開発されていて一般に利用できるが、医療機器に組み込むことを目的に開発したものではないソフトウェアアイテム（市販品（off-the-shelf）として知られているソフトウェア）または以前において開発されたソフトウェアでその開発プロセスに関する十分な記録が利用できないもの。

例：処理のフロー図で記述

vi）解析アルゴリズムの明示

アルゴリズムを数学的に明示する。

例：輪郭抽出、領域分割、等、および具体的な処理手法（ニューラルネット、ウェーブレットなど）

vii）解析結果の出力方法の明示

例：円や四角で囲む、矢印、中心の位置など（CADe の場合）

例：異常部位の質的診断に関する情報をテキスト情報として出力する（CADx の場合）

④システム試験

ソフトウェア要求事項で設定した以下の検証を行なう。

ⅰ）ソフトウェア実行環境の検証

前述した下記の２項目に対してシステム試験を実施する。

・ハードウェア環境

・組合せるソフトウェア

ⅱ）機能的要求事項の検証

前述した機能的要求事項に対してシステム試験を実施する。

ⅲ）性能的要求事項の検証

前述した下記の性能的要求事項に対してシステム試験を実施する。

・解析性能

・解析処理時間

・解析処理待ち時間

⑤リスクマネジメント

下記の項目に関してリスクを分析する。

ⅰ）危険状態の一因となる潜在的原因の特定

- 合理的に予見可能な誤使用を把握する。

  例：ファーストリーディング、解析対象外の画像、非適用部位

- 同一の機器に存在する他のソフトウェアに起因する故障または予期せぬ不具合を把握する。
- ハードウェアの故障

ⅱ）リスクコントロール手段のフィードバック

設計開発の仕様書及びソフトウェア要求事項に反映させる。

例：使用にあたっての注意喚起文書／ソフトウェアによる警告表示

⑥構成管理プロセス

ⅰ）組合わせるソフトウェア（SOUP アイテム含む）を識別する仕組みを確立する。

ⅱ）SOUP アイテムの特定

名称／製造業者／識別子（バージョンなど）

⑦設計開発の検証

システム試験で検証しなかった以下の項目に対して検証を行なう。

ⅰ）前述の「設計開発の指針と要求仕様」で設定した画像診断装置との接続の検証

ⅱ）前述の「設計開発の指針と要求仕様」で設定した附属文書への記載要求内容の検証

⑧設計開発の妥当性確認

CAD 装置を実際の使用環境で、又は使用環境を模擬した環境で使用し、顧客ニーズ（意図する用途）に対する妥当性確認を行なう。付属文書の妥当性も確認する。

5. 「コンピュータ検出支援ソフトウェア」及び「コンピュータ診断支援ソフトウェア」の設計開発の実施

1) 設計開発プロセスの実施

上記 4.で示した「設計・開発管理項目の各プロセスへの適用方法」を適用し、CAD の設計開発を IEC62304 の開発プロセスに基づき実施する。

2) 保守プロセスの実施

市場リリース後の保守サイクルにおいても、設計開発プロセス同様に上記 4.の「設計・開発管理項目の各プロセスへの適用方法」の項目を必要に応じ適用し、変更要求に対する設計変更開発を行なう。

6. 関連する規格及び参考資料

規格番号	名　　称
IEC62304	Medical device software - Software life cycle processes （医療機器ソフトウェアーソフトウェアライフサイクルプロセス）
JIS Q 13485	医療機器に関する品質マネジメントシステム
JIS T 14971	医療機器ーリスクマネジメントの医療機器への適用

Appendix

補足資料：汎用ハードウェアで動作する医療用ソフトウェアの設計評価における技術的な裏付け（エビデンス）

本開発ガイドラインを遵守して設計開発及び保守サイクルを実施することで、組合わせる汎用ハードウェアやソフトウェアなどの動作環境の変化に強い堅牢な医療機器ソフトウェアの実現が可能になる。本項では、そのような医療機器ソフトウェアの設計評価における技術的な裏付け（エビデンス）について解説する。

1. 「医療機器の基本要件基準」への適合

すべての医療機器は「医療機器の基本要件基準」（厚生労働省告示第 122 号）への適合を示すことが求められる。これに対して、「医療機器の基本要件基準」に IEC62304 及び添付文書を適用して、CAD 装置の動作環境である汎用ハードウェアや他のソフトウェアとの組み合わせでの動作を保証する。

「医療機器の基本要件基準」		適用方法
第 9 条 **前文** （※注１）	（組み合わせの安全性及び性能の保証） 医療機器が、他の医療機器又は体外診断薬又は装置と組合せて使用される場合、接続系を含めたすべての組み合わせは、安全であり、各医療機器又は体外診断薬が持つ性能が損なわれないようにしなければならない。組み合わされる場合、使用上の制限事項は、直接表示するか添付文書に明示しておかなければならない。	組合せる汎用ハードウェアと他のソフトウェアを含めた安全性と性能の保証 **⇒IEC62304 適用**
第 12 条	（能動型医療機器に対する配慮） 電子プログラムシステムを内蔵した医療機器は、ソフトウェアを含めて、その使用目的に照らし、これらのシステムの再現性、信頼性及び性能が確保されるよう設計されていなければならない。また、システムに一つでも故障が発生した場合、実行可能な限り、当該故障から派生する危険性を適切に除去又は軽減できるよう、適切な手段が講じられていなければならない。	ソフトウェアの設計開発とリスクコントロールの要求 **⇒IEC62304 適用**
第 16 条 **前文** （※注１）	（ラベリング） 使用者には、使用者の訓練及び知識の程度を考慮し、製造業者・製造販売業者名、安全な使用法及び医療機器又は体外診断薬の意図した性能を確認するために必要な情報が提供されなければならない。この情報は、容易に理解できるものでなければならない。	組合せ可能な汎用ハードウェアと他のソフトウェアの指定 **⇒添付文書等に記載** ※注２

※注１：第 9 条前文及び第 16 条前文は元となる GHTF の基本要件基準には存在するが、日本の「医療機器の基本要件基準」には存在しない。しかしながら、薬食機発第 0331012 号にて実質の適用が示唆されており、実際に認証基準や承認基準において適用運用がなされている。いずれの条項も医療機器ソフトウェアの品質保証において重要な要件である。

※注２：工場出荷時に汎用ハードウェアや他のソフトウェアと組合せて出荷する場合は添付文書等での情報提供は不要。

2. IEC62304 適合のエビデンス

CAD ソフトウェアの開発者は、CAD ソフトウェアが「医療機器の基本要件基準」の第 9 条前文と第 12 条に適用した IEC62304 に適合することを示さなければならない。IEC62304 は「適合性の判断は次の要求内容を総合評価して判断する」と規定している。

・リスクマネジメントファイルを含むこの規格が要求するすべての文書の調査

・ソフトウェア安全クラスに要求されるプロセス、アクティビティ及びタスクが適切に運用されているか？

具体的には、次のことに留意して適合を示すエビデンス文書を作成する。エビデンス文書はソフトウェアの設計開発において使用する手順書と記録文書（設計ドキュメントとレビュー議事録等）からなる。

・IEC62304 の各箇条が要求する文書が存在するか？

・IEC62304 の各箇条が要求する内容が上記の文書に盛り込まれているか？

・各文書間の案件のつながり（トレーサビリティ）があるか？

3. IEC62304 適合性検証レポート

IEC62304の各箇条と複数のエビデンス文書（記録文書と手順書）を関係付けた検証レポートを作成して、IEC62304への適合を示す。以下にそのテンプレートを示す。

IEC62304適合性検証レポート

■ソフトウェアアイテム名　:XXX計測ソフト　　■ソフトウェアコード　　:YYYYYY
■ソフトウェアバージョン　:第1版　　■ソフトウェア安全クラス　: **B**

要求項目	判定	エビデンス文書番号			
4. 一般的要求事項					
4.1 品質マネジメントシステム	合格	AAA（QMSの品質マニュアル＆要領類又はQMS認証書）			
4.2 リスクマネジメント	合格	BBB（RM実施手順書）			
4.3 ソフトウェア安全クラス	合格	CCC（RMファイル）のxx			
5. ソフトウェア開発プロセス					
5.1 ソフトウェア開発計画（planning）					
5.1.1 ソフトウェア開発計画（plan）	合格	DDD（ｿﾌﾄｳｪｱ開発手順書）のxx	A	**B**	C
⋮	⋮	⋮		⋮	
5.1.4 ソフトウェア開発規格・方法・ツールの計画	非適用	安全クラスCの要求事項のため			C
5.1.5 ソフトウェア結合及び結合試験計画	合格	DDD（ｿﾌﾄｳｪｱ開発手順書）のxx		**B**	C
⋮	⋮	⋮		⋮	
5.2 ソフトウェア要求事項分析					
5.2.1 システム要求事項からのソフトウェア要求事項の定義及び文書化	合格	EEE(ソフトウェア要求仕様書)	A	**B**	C
⋮	⋮	⋮		⋮	

要求項目欄は、IEC62304の細分箇条を安全クラスが設定されている単位で列記する

4. 汎用ハードウェアの選定条件

添付文書等で指定される PC やモニタ等の汎用ハードウェアは医療機器ではないことが多くあり、原則、アプリケーションソフトウェアの製造業者の製造管理を経ずにユーザ先に納入される可能性が高い。そのため、汎用ハードウェアの量産時の継続的な設計及び製造品質は汎用ハードウェアのメーカの品質保証に委ねることになる。従って、CAD ソフトウェアの開発者は指定した汎用ハードウェアの量産時の品質・安全性を担保するために次のことを条件に入れて選定する。もちろん、医療機器の QMS（ISO13485）や安全規格（JIST0601-1）への適合であっても問題はない。

【PC やモニタ等の汎用ハードウェアの品質・安全性に係る選定条件】

・情報機器の QMS（ISO9001）認証を取得したメーカ

・情報機器の安全規格（JISC6950-1）認証を取得した製品

5. 平成 23 年度の総括

国内の専門家 14 名で構成する開発ワーキンググループを組織し、CADx（コンピュータ診断支援ソフトウェア）に対する開発において不可欠な性能などの評価方法を検討した。また、「性能評価用データの仕様」は当該分野を専門とする名古屋大学医学部保健学科へ検討を委託した。開発ワーキンググループでは、種々の観点から審議し、その結果を「考え方」としてまとめた。これらの内容に関しては、さらに詳細な検討を行った上で開発ガイドラインを策定することとした。

また、昨年度において纏めた「ソフトウェア設計・開発管理」に関する開発ガイドラインを CADx へも適用できるように開発ガイドラインを改訂した。

Ｖ－１－７　運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

1.　はじめに

1.1　背景と経緯

昨今、ロボティクス・メカトロニクス技術を導入したリハビリテーション機器の研究開発が国内外で盛んに進められているが、安全性や性能評価の方法はいまだ統一されているとは言えず、医療機器としての実用化が困難な要因のひとつとなっている。

経済産業省および厚生労働省はそれぞれ「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および「次世代医療機器評価指標検討会」を設置し、両者が連携（合同検討会）して新しい医療機器の開発促進および迅速な薬事承認審査に活用できるガイドラインの策定の検討を行っている。

このたび、ロボティクス・メカトロニクス技術を導入したリハビリテーション機器の迅速な開発に資すべく、運動機能訓練用医療機器に関するガイドラインについて検討することを目的として、運動機能訓練用医療機器開発ワーキンググループが設置された。

1.2　ガイドライン作成の目的と方針

本ワーキンググループは、ロボティクス・メカトロニクス技術を導入したリハビリテーション機器の迅速な開発に資すべく、運動機能訓練用医療機器に関するガイドラインについて検討することを目的とする。

この目的を達成するため、当該技術分野で実施されている研究開発の現状について分析を行うとともに、関連する分野で制定されている各種ガイドラインの状況について調査を行った。また、ワーキンググループにおける議論を通じて、本分野において開発を進める上での課題の抽出を行った。

なお、開発ガイドライン策定にあたっては、別途設置される活動機能回復装置審査ワーキンググループとの連携を図りつつ進めていく。

2. 当該技術分野について

2.1 研究開発の現状

2.1.1 当該技術分野の分析

当該技術分野の理解を深めるために、関連する周辺技術を含めた鳥瞰図を図１に示す。この図において「ユーザ」とは機器の効能・効果等を直接的に受ける人とし、セラピストや施設職員など機器の調整や操作を行う人を第三者とした。縦軸は機器とユーザとの接触の度合いで、最下位には非接触、最上位には侵襲性のあるものを示した。横軸は、機器の動作がユーザの操作や動きから独立している度合いを示し、以下ではユーザ操作からの自律度と示す。左側はユーザ自身が操作するかユーザの動きに従って動作する。右側はユーザ操作から自律しており、ユーザが操作しなくても自動的に、あるいは第三者の操作によって動作するものである。

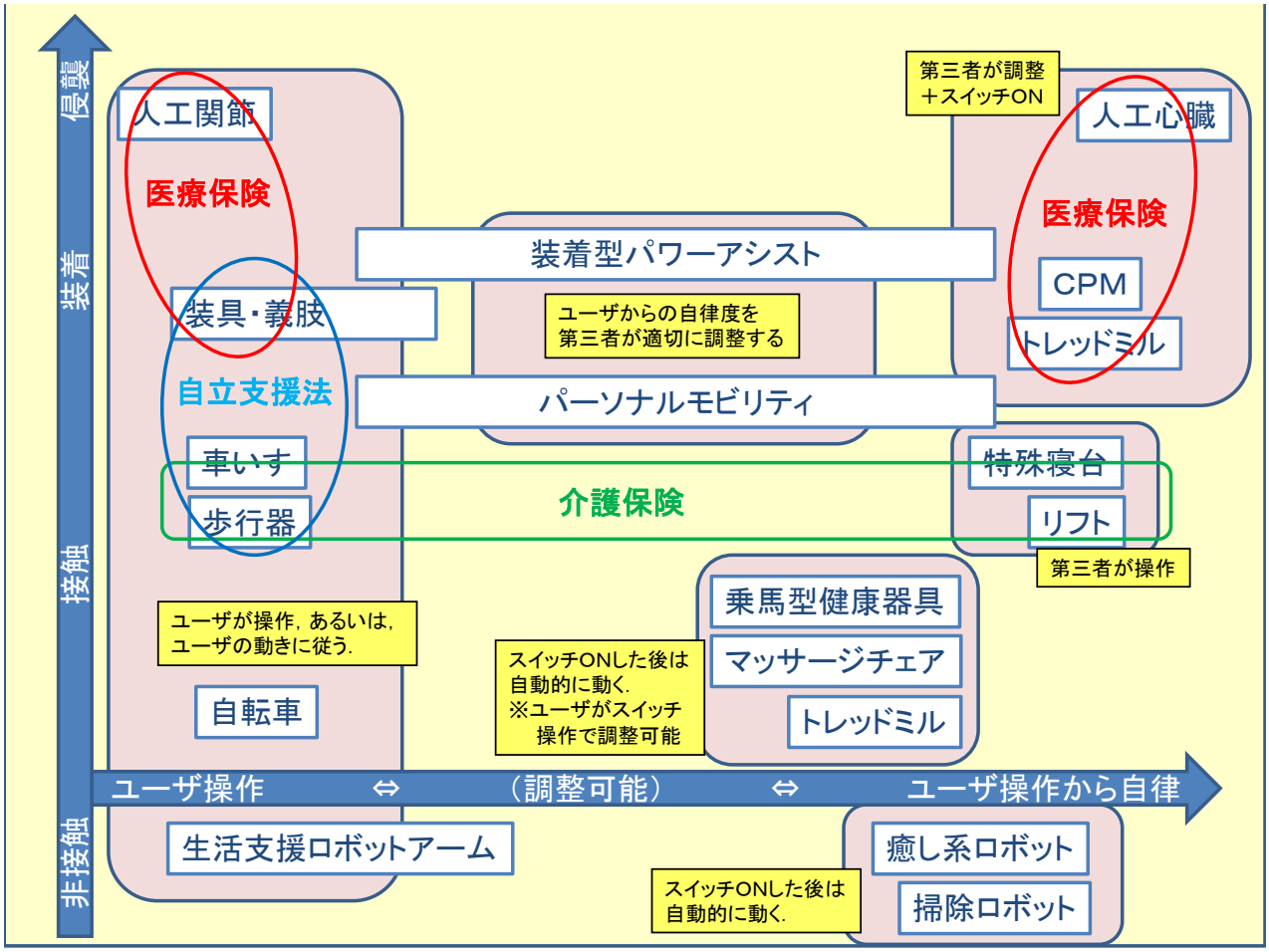


図 1 当該技術分野を含む関連技術の鳥瞰図

この鳥瞰図における当該技術分野の範囲は現時点では明確ではないが、近年新たに研究開発が進んでいるロボティクス・メカトロニクス技術を用いた装置では、ユーザの意図を直接的に反映する段階から、機器が自動的に動作する場合や第三者が操作する場合まで、ユーザ操作からの自律度は調整可能である。このため、自律度を適切に調整することによって、生活を支援するために用いたり、運動・認知機能などの改善のためのトレーニングに活用したりすることが可能である。

2.1.2 研究開発例

参考資料 1 に、平成 24 年 1 月 26 日の第 1 回ワーキンググループ委員会で参考資料として配布した関連技術開発事例のリストを添付する。以下、現時点で販売されている関連製品のうち、代表的なものについて紹介する。

A)　上肢の運動を対象とするもの

- InMotion Arm Robot (参考資料 1 では MIT MANUS と記載)

  1990 年代からマサチューセッツ工科大学で研究開発が進められた、上肢用リハビリテーション装置である MIT MANUS をベースとし、2 次元平面上の運動によって肘と肩の動きを訓練するもので、Interactive Motion Technologies 社から販売されている。ライントレースやターゲットリーチなどの訓練プログラムが用意されている。



図 2: InMotion Arm Robot
Interactive Motion Technologies 社 WEB 商品紹介ページより
(http://interactive-motion.com/products.htm)

- ReoGo

  3 次元区間内の運動によって肘と肩の動きを訓練するもので、Motorika 社から販売されている。国内では帝人ファーマ社から医療機器申請され、整形用機械器具の一種として認証されている。InMotion Arm Robot と同様に、ライントレースやターゲットリーチなどの訓練プログラムが用意されている。



図 3: ReoGo
Motorika 社 WEB 商品紹介ページより
（http://www.motorika.com/?categoryId=65107）

- PAS システム

  オージー技研株式会社から販売されている電気刺激療法用の装置で、筋電を用いた制御による電気刺激で随意運動をアシストし、コップをつかむ・離すなどの訓練に活用できる。



図 4: PAS システム

オージー技研株式会社 WEB 商品紹介ページより

（http://www.og-giken.co.jp/product/butsuri/GD601/index.htm）

B)　下肢の運動を対象とするもの

- LOKOMAT®

  体重を免荷した状態で歩行訓練を行うことができる装置で、メカトロニクス技術を用いて麻痺した足を動かすことで受動歩行を実現した。Hocoma 社から販売されており、国内では国立障害者リハビリテーションセンターに研究用機器として導入されている。



図 5: LOKOMAT®
Hocoma 社 WEB 商品紹介ページより
（http://www.hocoma.com/en/products/lokomat/）

- HAL®(Hybrid Assistive Limb®)

  筑波大学で開発された装着型のパワーアシスト装置で、CYBERDYNE 社から販売されている。表面筋電を用いた制御により能動的な歩行と受動的な歩行を組み合わせている。

2.2　研究開発をめぐる課題

前述のように、当該技術分野ではユーザ操作からの自律度を調整できる機器を取り扱うが、調整のためにソフトウェア技術を要するため、ソフトウェアの取扱いに関する議論が必要である。また、特に装着型の機器では活動可能な空間が広がるため、セラピストや施設スタッフに留まらず、他の患者や施設入所者とも同じ空間を共有することが可能となるため、安全性に関する議論においては、この点を考慮する必要がある。

このような当該技術分野に関連して、すでに多方面での議論や規格・ガイドラインの整備が進められており、以下に、代表的なものの概要を示す。

2.2.1　協議会・委員会での議論

医療分野においてロボットなどの革新的技術を産業化するための課題について、メーカーや行政など、それぞれの立場で、次のような議論が行われている。

a）ロボットビジネス推進協議会では「医療福祉ロボットの課題整理（平成 21 年）」と題し、＜法的・制度的課題＞と＜市場的課題＞について、＜開発段階（商品化以前）＞と＜商品化段階（商品化後）＞の課題をまとめた資料を公開した。開発段階の法的・制度的課題としては薬事法、安全基準・認証、倫理審査が挙げられており、商品化段階では倫理審査に代わり医療保険と介護保険に関する課題が示されている。また市場的課題としては、市場側、メーカー側それぞれの課題がまとめられている。

（http://www.roboness.jp/img/pdf/anzen_katsudo_seika03.pdf）

b）経済産業省商務情報政策局は平成 22 年 6 月に医療産業研究会報告書を公開した。そこでは具体的施策として、「医療生活産業」の振興、医療の国際化、医療情報のデジタル化・標準化の 3 点が挙げられている。

（http://www.meti.go.jp/press/20100630001/20100630001.html）

c）経済産業省商務情報政策局は平成 19 年 12 月に「医療機器に関する経済社会評価ガイドライン＜共通理念＞」を、平成 20 年 3 月には「医療機器に関する経済社会ガイドライン検討委員会報告書」を公表した。そこでは、医療機器分野における経済社会評価の必要性・手法・今後の課題などについて述べられている。

（http://www.meti.go.jp/committee/summary/0001460/report01.html）

（http://www.meti.go.jp/committee/summary/0004468/report01.html）

2.2.2　関連規格・ガイドラインの状況

本分野に関連する各分野において、開発～運用の各段階を対象とした、規格およびガイドラインが制定されている。ここではこれらの状況について概観する。

a）次世代ロボット安全性確保ガイドライン

経済産業省は、稼働領域を人間の存在領域と共有するロボット（次世代ロボット）の設計、製造、輸入、設置、管理、修理、販売及び使用の各段階における安全性を確保することを目的とし

て、次世代ロボット安全性確保ガイドラインを定めた。

適用範囲：同ガイドラインの適用範囲である「次世代ロボット」として、清掃ロボット、搬送ロボット、受付・案内ロボット、警備ロボット、生活支援ロボット、介護支援ロボット等が列挙されている。ただし、空中・宇宙、海底、人体内等を稼働領域とするロボットは対象外とされている。また、手術ロボットも一般の次世代ロボットとは使用形態が異なり、個別に安全性を確保すべきロボットとして、ガイドラインの対象外とされている。

内容：「安全性確保の原則」として、「次世代ロボットの使用等に係る死亡事故等の重大事故を生じさせてはならず、その他の事故の頻度も可能な限り低減すること」を目標に掲げ、その実現方法として、「リスクアセスメントと、その結果に基づく保護方策の立案、リスク低減効果の検証を反復し、リスクを許容可能な程度に低減する」ことを挙げている。また、多重安全の考え方に基づいて保護方策を講じることを求めている。これらの取り組みは次世代ロボットの製造者、管理者（ロボットの設置、管理又は修理を行う者）、販売者、使用者がそれぞれ行うことが求められている。

b）サービスロボット運用時の安全性ガイドライン

（社）日本機械工業連合会および（社）日本ロボット工業会は、サービスロボット運用時の安全性ガイドラインを制定した。

適用範囲：同ガイドラインは、稼働領域を人間の存在領域と共有するロボット（次世代ロボット）のうち、i. 宇宙、水中、地中、人体または動物の体内、原子炉内その他の特殊領域で稼働するロボット、ii. 薬事法の定める「医療機器」に該当するロボット、iii. 航空法の定める「航空機」に該当するロボット、iv. 武器または兵器に該当するロボットを除外した、「サービスロボット」を対象としている。また、運用場所としては不特定の人または特定多数の人が来集する場所を主に想定しており、「個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲内」を除外している。

内容：同ガイドラインは、B to B のメーカー・ユーザー形態を想定して定められている。同ガイドラインは、サービスロボットを安全に運用することを目的としており、サービスロボットの保有者がとるべき運用体制、導入時のリスクアセスメントおよび保護方策の実施、操作資格者の選任、文書保管、事故発生時の対応、運用終了・中止条件等に関する事項を定めている。

c）消費生活用製品の安全性に関するリスク管理ガイド

（財）製品安全協会は、消費生活用製品の設計・製造・輸入･流通・販売に係るリスク管理の基本原則・指針を提供することを目的として、消費生活用製品の安全性に関するリスク管理ガイドをまとめた。

適用範囲：本ガイドラインは消費生活用製品を対象としている。消費生活用製品とは、消費生活用製品安全法第２条第１項において、「主として一般消費者の生活の用に供される製品（別表に掲げるものを除く。）」と定義されている。なお、別表に掲げられた、同法の適用を除外される製品の中には、薬事法第二条第四項に規定する医療機器が含まれる。

内容：本ガイドでは、消費生活用製品の安全を「消費者への製品に係る危害の発生がないこと」とし、消費生活用製品の安全を確保するためのリスク管理の方法を示している。このガイドでは事業者による自主的なリスク管理を想定し、リスク管理プロセスやリスク管理体制の基礎的事項、

製品の安全性に関する各種のリスク例などを紹介するとともに、リスク管理の具体的な指針やリスクコミュニケーションについても述べている。

d) ISO/DIS 13482（ロボット・ロボティックデバイスの安全要求事項）

現在、ISO においてパーソナルケアロボットの安全要求事項に関する規格案の審議が進められている。この規格の対象は非医療用とされているものの、類型として装着型パワーアシストロボットが含まれているため、本開発ガイドラインの策定にも影響を及ぼす可能性が非常に高いものである。

適用範囲：本規格案は”personal care robots”を対象としているが、なかでも”mobile servant robot”、”physical assistant robot”、”person carrier robot”の 3 類型に焦点を当てている。トイロボット、水中・空中で使用されるロボット、産業用ロボット（ISO10218 が適用される）、医療、軍事、治安を目的としたロボットは本規格の適用外である。

内容：本規格は、パーソナルケアロボットの本質安全設計、保護方策、使用上の情報等の安全要求事項を定めるものである。従来の機械安全の観点だけでなく、機能安全に基づく安全要求事項も定められることになっている。

e) 生活支援ロボット実用化プロジェクトにおける取り組み

現在、NEDO（新エネルギー・産業技術総合開発機構）により実施されている、生活支援ロボット実用化プロジェクトにおいて、生活支援ロボットの安全性検証手法に関する研究開発が行われている。同プロジェクトも対象を非医療用ロボットに限定しているが、装着型生活支援ロボットが対象に含まれているため、本開発ガイドラインの策定に影響を及ぼす可能性が高い。

f) 労働安全衛生規則

労働安全衛生規則第 36 条に示される、特別教育を必要とする「危険又は有害な業務」の三十一項および三十二項には、産業用ロボットの教示や検査に関する業務が含まれている。ここでいう「産業用ロボット」は、同第 36 条三十一項に、「マニプレータ及び記憶装置（可変シーケンス制御装置及び固定シーケンス制御装置を含む。以下この号において同じ。）を有し、記憶装置の情報に基づきマニプレータの伸縮、屈伸、上下移動、左右移動若しくは旋回の動作又はこれらの複合動作を自動的に行うことができる機械（研究開発中のものその他厚生労働大臣が定めるものを除く。）」と定義されている。

ナビゲーション医療分野の報告書においても既に指摘があるように、労働安全の文脈で見た場合、医療機器であるロボットを操作する医療従事者に対して、労働安全衛生規則が適用される可能性がある。

g) 診療ガイドラインにおけるロボットへの言及

開発に直接影響する内容ではないが、ロボットを用いたリハビリテーションに言及している診療ガイドラインの事例がある。

米国退役軍人省（VA）および国防総省（DoD）によりまとめられた脳卒中リハビリテーションの診療ガイドラインの中で、脳卒中後の歩行訓練におけるロボティックデバイスの使用について

は十分なエビデンスがないとしている。一方、腕の機能に障害がある患者の運動スキルを改善するために、従来の治療の補助として行われるロボットを用いた運動療法は推奨されている。

h）医療機器開発ガイドライン

経済産業省では、今後実用化が期待される先進的な医療機器について、医療機器開発や薬事審査の円滑化・迅速化に資する医療機器開発ガイドラインを厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て策定している。本開発 WG も、この目的において設置されたものである。

現在までに 18 のガイドラインが公表されているが、このうち本分野に関連が深いものとして、ナビゲーション医療分野各ガイドラインや植込み型神経刺激装置開発ガイドラインがある。ただし、いずれも本分野が対象とする機器よりも侵襲の度合いが高い機器を対象としている。

この中で、特にロボットに関連する規格・ガイドラインに着目する。

ロボットに関連する規格・ガイドラインについては、これまで主として機械安全および電気安全の観点から製造者、販売者、使用者などが守るべき事項を定めている。また最近では機能安全の概念が新たに導入されている。一方、医療機器において重要である生物学的安全については、これまでほとんど考慮されていない（ただし、手術ロボットが対象に含まれている、ナビゲーション医療分野開発ガイドラインにおいては生物学的安全について言及されている）。

参考文献

(1) 経済産業省：次世代ロボット安全性確保ガイドライン（2007 年）
(2) （社）日本機械工業連合会、（社）日本ロボット工業会：平成 20 年度サービスロボット運用時の安全確保のためのガイドライン策定に関する調査研究報告書（2009 年）
(3) （財）製品安全協会：消費生活用製品の安全性に関するリスク管理ガイド（2003 年）
(4) ISO/DIS 13482 Robots and robotic devices — Safety requirements for nonindustrial robots — Non-medical personal care robot
(5) http://www.nedo.go.jp/activities/EP_00270.html
(6) 尾暮他：生活支援ロボットの安全性に関する国際標準化活動、第 28 回日本ロボット学会学術講演会予稿集、2010.
(7) 池田他：生活支援ロボットの安全設計コンセプト検証の試み、同上.
(8) 水口：生活支援ロボットの機能安全対応について、同上.
(9) 藤川他：生活支援ロボットの安全性検証試験方法の開発、同上.
(10) 清水他：製品の適合性評価の概要、同上.
(11) 加藤他：生活支援ロボット関連の法律と制度の調査、同上.
(12) 池田他：生活支援ロボットのリスクアセスメント雛形シートの作成、第 29 回日本ロボット学会学術講演会予稿集、2011.
(13) 丹羽：安全機能ハードウェアの SIL 評価支援ソフトウェア、同上.
(14) 藤川他：生活支援ロボットの安全性試験方法の開発、同上.

(15) 山田他：装着型ロボットの安全性評価試験方法の開発、同上.
(16) 加藤他：生活支援ロボット関連の法律と制度の調査、同上.
(17) 労働安全衛生規則 http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S47/S47F04101000032.html
(18) 平成 19 年度ナビゲーション医療分野（手術ロボット）開発 WG 報告書
http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2007/techrep_surgicalrobot_ft2007.pdf
(19) VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Stroke Rehabilitaiton, 2010.
http://www.healthquality.va.gov/Management_of_Stroke_Rehabilitation.asp
(20) 経済産業省 医療・福祉機器
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/index.html
(21) ナビゲーション医療分野共通部分開発ガイドライン
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/downloadfiles/200806-3.pdf
(22) 骨折整復支援システム開発ガイドライン
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/downloadfiles/200806-4.pdf
(23) 脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム開発ガイドライン
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/downloadfiles/200806-5.pdf
(24) ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保に関する開発ガイドライン
http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/service/iryou_fukushi/downloadfiles/201011-10.pdf

3. ガイドラインの検討過程

平成 23 年度は、2 回の開発 WG 委員会を開催し、議論を通じて開発ガイドラインの策定にあたっての課題を抽出した。

3.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時　平成 24 年 1 月 26 日（木）　16:00～18:00

(2) 開催場所　オフィス東京　２階　L 会議室（東京都中央区）

(3) 出席者

委員：藤江 正克、石井 昌美、才藤 栄一、高木 宗谷、高杉 紳一郎、
高頭 静夫、武満 知彦、山内 繁
経済産業省：村上 一徳、岡崎 潤、北島 明文
医薬品医療機器総合機構：藤井 道子、丹羽 貴子
産業技術総合研究所：槇田 洋二
事務局：本間 敬子、梶谷 勇、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1. 議事次第
資料 2. 委員名簿
資料 3. 運動機能訓練用医療機器開発ワーキンググループ概要（案）
資料 4. 関連技術開発事例リスト
資料 5-1～2 医療機器基準情報提供ページ
参考資料 1. ナビゲーション医療分野（ナビゲーション医療分野共通部分）開発ガイドライン 2008
資料番号なし　医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業（経済産業省）

(5) 議事内容

〇開催の挨拶
〇座長選出
〇事業の経緯、目的等の説明
〇今年度の活動方針
〇ガイドラインの検討項目および進め方について（参考資料 1）

討議を通じて、対象とするロボットの適用分野の想定について（訓練と自立支援の関係）、ロボット使用に対するインセンティブ（給付等）、制度の違いに起因する海外技術の導入・海外への展開等の課題が指摘された。

3.2　第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時　平成 24 年 2 月 24 日（金）　11:30～13:30

(2) 場所　オフィス東京　3 階　T 会議室（東京都中央区）

(3) 出席者

委員：藤江 正克、石井 昌美、岸本 俊夫、才藤 栄一、山海 嘉之、
高木 宗谷、高杉 紳一郎、高頭 静夫、武満 知彦、山内 繁、山田 陽滋
経済産業省：村上 一徳、岡崎 潤
国立医薬品食品衛生研究所：葩島 由二、植松 美幸
産業技術総合研究所：槇田 洋二
事務局：本間 敬子、梶谷 勇、本間 一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1. 議事次第
資料 2. 前回議事録
資料 3. 委員名簿
資料 4. iBOT の臨床試験をめぐって（日本生活支援工学会誌解説記事）
資料 5. 医療福祉ロボットの課題整理（ロボットビジネス推進協議会）
資料 6. 鳥瞰図
資料 7. 報告書目次案
資料 8. 次世代医療機器：リハロボット展開の課題
参考資料　関連ガイドライン、規格等　他

(5) 議事内容

〇ガイドライン策定に関する議論

・iBOT の FDA 審査経過紹介 －先行事例に学ぶ－（山内委員）
山内委員より、iBOT の FDA 審査に関する調査結果の紹介
・リハロボット展開の課題（才藤委員）
才藤委員より、リハロボット展開における課題についての問題提起
・ビジ協における活動ご紹介（事務局）
ロボットビジネス協議会医療福祉 WG における議論の紹介

4. 平成 23 年度の検討結果と今後の方針

4.1 検討結果のまとめ

本年度の議論を通じて、本分野において開発を進める上で、主に下記のような課題があることが明らかになった。

・開発段階の課題：安全、性能、規格等
・商品化段階の課題：マーケット、制度、教育・運用
・国際的な動向

4.2 今後の方針

討議の結果を踏まえ、

・開発段階の課題
・商品化段階の課題
・国際的な動向

について今後調査・検討を行い、その結果からガイドラインを策定する方針を定めた。検討方法としては、各段階の課題について、それぞれタスクフォースを組織して並行して議論を行う予定である。

Ｖ－１－８　プラズマ応用技術分野（プラズマ処理機器）

1. 当該技術分野の概要

プラズマ技術を駆使した医療関連機器は次世代の医療技術として考えられ、例えば、低侵襲性の止血装置、低温滅菌機器等への応用が期待されている。しかしながら、現状では、医療用プラズマ装置の安全で再現性良くかつ効果的に医療現場での使用を可能とし、更に評価基準と医学的再現性（医師の熟練度に依存せずに同様な処置をすることが可能となること）を担保するために、プラズマ装置の性能測定と効果・リスクの評価に基づいたガイドラインなどの検討は行われてはいない。

プラズマ処置機器の品質担保に関するガイドラインの検討目的は、プラズマ技術を利用した医療機器の工学的性能や安全性などの、品質担保に関する設計論開発指針を示すものと考えられる。
医療用プラズマ機器に関する優れた技術を有する企業が、本ガイドラインを利用することで、薬事申請プロセスの効率化、迅速化を図ることが可能となると共に、医療用プラズマ装置の安心・安全を図ることができ、「技術で勝って、事業で負ける」ことがないよう、産業競争力の強化に繋げていくことに貢献できると考えられる。

現在、医療用のプラズマ機器としては、低侵襲性の止血装置、低温滅菌機器等を始めとして多くの開発が進められている。
そこで、本年度の本ワーキンググループ委員会では、どのような医学的用途に対してどのような医療用のプラズマ機器が適用されるのかを医療ニーズを元に明確にすると共に、どの機器をガイドラインとして早々に定めるべきかについて検討を行うことを第一段階の目標としている。

2. 当該技術分野におけるガイドライン策定の意義

2.1 事業の目的と方向性

1) 本ガイドラインは万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方とその応用のやり方、より詳しい情報の入手の仕方を示すことに重点を置いて作成する。
2) 本ガイドラインは薬事法上の承認基準のように、基準に適合することで承認等を約束するものでない。
3) 開発した機器が本ガイドラインに適合することで、その機器の有効性や安全性を保証するものではない。逆にこのガイドラインに適合しないことが、ただちにその機器の有効性や安全性、性能、効能・効果などを否定するものでもない。

上記 1)-3)をふまえて、下記の内容を目的とする。

プラズマ処置機器の品質担保に関するガイドライン（以下、本ガイドライン）は、プラズマ技術を利用した医療機器の工学的性能や安全性などの、品質担保に関する設計・開発指針を示すものである。

2.2 想定する利用者

1) プラズマ処置機器の製品化を企画する企業技術者
2) プラズマ処置機器の基礎的研究を行う研究者
3) 大学や医療機関において、その臨床研究を企画する研究者
4) 臨床研究を行うための審査担当者

2.3 医療機器と認定されるプラズマ処置機器の定義

1) 構成
2) 用途
3) 臨床病理学的に、使用の想定される局面
4) 期待されるパフォーマンス
5) 品質担保の指針
6) 安全性担保の指針
7) 精度管理

2.4 設計指針

1) 工学的性能
2) 生物学的効能
3) リスクマネジメント

2.5 その他

1) IEC/ISO 認証などによる国際標準化

3. ガイドラインの検討過程

3.1 開発 WG 委員会概要

3.1.1 第 1 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時：平成 24 年 2 月 7 日（火）　18:00～20:00

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院　中央診療棟 II　7 階小会議室

(3) 出席者

委員：一瀬 雅夫、金子 俊郎、清水 伸幸、瀬戸 泰之、堀 勝、夏井 睦、矢作 直久
経済産業省：早川貴之、村上一德
和歌山県立医科大学：丹羽徹
産業技術総合研究所：千葉靖典、鷲尾利克
事務局：榊田創、池原譲、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1　議事次第
資料 2　委員名簿
資料 3-1　ガイドライン策定事業の概要
資料 3-2　ガイドライン策定事業例
資料 3-3　ガイドラインの趣旨
資料 4　プラズマ医療・健康産業シンポジウム資料
資料 5　プラズマ・核融合学会専門委員会「プラズマ科学の医療応用」資料

(5) 会議概要

・ワーキング委員会開催の挨拶(経済産業省、事務局)
・委員の自己紹介、座長選出、座長挨拶
・事業の経緯、目的、今年度の実施内容、進め方等についての説明（事務局）
・検討事項についての討議；
  - 国内企業が、診断・治療機器を開発して実用化するスキームが必要な状況である。これを支える開発ガイドラインの作成を目標とする。
  - 医療行為全般にわたって、低侵襲化の方向にある。例えば、止血である。現在の技術では、熱凝固により組織を焦がすことで、止血が達成されるので、煙によって視野が不良で改善が必要である。新たなプラズマ技術が期待される。
  - ガイドライン事業自体は、単年度契約となっている。ガイドラインを作っていくためには、少なくとも数年程度は必要である。追加もしくは新規にガイドライン化するべき案件が上がってきた場合には、その後も引き続き委員会を開催していくことになる。
  - ガイドラインは目安であり拘束力を持たないが、器機の工学的性能と安全性、生物学的効果について、科学的かつ客観的な指標や目標を提供することを目的としている。薬事

申請にむけた準備が、迅速化に達成されるよう促すものとなる。

- 様々な医療ニーズに対して、プラズマ技術によって解決されると考えられるテーマが数多くある中で、実用化により近くかつ早々にガイドライン事業として設定するべきと考えられるテーマを次回までにまとめ、次年度にガイドライン化を実施する事業内容と方向性を決定する（医療用途のプラズマ技術に関しては、委員の調査・意見を参考にする）。

(6) その他

次回ワーキンググループ委員会について

・平成 24 年 2 月 28 日(火) 18:30～20:30

（東京大学医学部付属病院　入院棟 A　1 階レセプションルーム）

3.1.2 第 2 回開発 WG 委員会

(1) 開催日時：平成 24 年 2 月 28 日（火）　18:30～20:30

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院　入院棟 A　1 階レセプションルーム

(3) 出席者（五十音順　敬称略）

委員：清水伸幸、瀬戸泰之、夏井睦、矢作直久

経済産業省：早川貴之、村上一德

和歌山県立医科大学：丹羽徹

国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸

産業技術総合研究所：千葉靖典

事務局：榊田創、池原譲、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1　議事次第

資料 2　委員名簿

資料 3　第 1 回 WG 委員会議事録

資料 4　プラズマ技術について

資料 5　報告書

資料 6　堀委員からの提言資料

(5) 会議概要

・新規オブザーバー参加者の国立医薬品食品衛生研究所、葩島氏、植松氏の紹介、及び参加委員の紹介が行われた。

・第 1 回委員会議事録案が事務局より報告され、承認された。

・前回の委員会において宿題となっていた案件（様々な医療ニーズに対して、プラズマ技術によって解決されると考えられるテーマが数多くある中で、実用化により近くかつ早々にガイド

ライン事業として設定するべきと考えられるテーマを次回までにまとめ、次年度にガイドライン化を実施する事業内容と方向性を決定する）について、次の調査報告が事務局より提示された。

- 経済産業省による医療現場におけるニーズ調査結果、浜口委員によるプラズマ医療に関する資料、堀委員による事業化に向けて研究開発が行われているプラズマ医療に関する調査結果、及び清水委員による止血術の低侵襲度と経済効果に関する調査結果。

・調査結果を踏まえて、ガイドライン事業において次年度から実施していくテーマ案について、堀委員の提案書が事務局より報告された。

・次年度の検討事項についての具体的討議

- 歯周病など、菌を死滅させる用途にはむかないと考えられる。
- 無菌室への適用については、可能性も含めて十分な検討が必要である。
- ニーズは幾つかあるので、ハードルが低いところから進めて行く手段もある。
- 医療におけるプラズマ技術の適用可能性が多くあることは理解できるが、既存技術と比べて、それぞれがどのような優位性、改善点などを有しているのかがわかる表などがあるとよりわかりやすい。
- 止血には様々な適用箇所がある。委員の調査結果、及び議論を踏まえて、実用化により近くかつ早々にガイドライン事業として設定するべきとテーマとして、まずは、低侵襲の止血技術に関してガイドライン化を次年度以降に進めていくことが提案され、承認された。
- 前述までの議論を踏まえて、3 月 9 日に開催される予定である第 11 回次世代医療機器評価指標検討会 （厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 （経済産業省）合同検討会における報告書案が承認された。

・プラズマ技術に関する紹介と医療で使用されると考えられるプラズマ技術に関して、事務局（榊田）より発表が行われた。質疑としては、最近の医療現場における実績より、生体滅菌に関しては適用が難しいことが委員より指摘された。また、血液凝固に関しては興味深く、適応箇所を見定めて進めて行くのがよいとのコメントがあった。

3.2 調査結果

第 1 回の委員会における議論、「様々な医療ニーズに対して、プラズマ技術によって解決されると考えられるテーマが数多くある中で、実用化により近くかつ早々にガイドライン事業として設定するべきと考えられるテーマを次回までにまとめ、次年度にガイドライン化を実施する事業内容と方向性を決定する」に基づき、検討が進められた。

そして、参考資料 3 に示されている「経済産業省による医療現場におけるニーズ調査結果、浜口委員によるプラズマ医療に関する資料、堀委員による事業化に向けて研究開発が行われているプラズマ医療に関する調査結果、及び清水委員による止血術の低侵襲度と経済効果に関する調査結果」が、第 2 回委員会にて報告され、堀委員の提言書と共に議論が行われた。

その結果、低侵襲性のプラズマ止血機器に関して、まずはガイドライン化を進めて行くべきとの結論に至った。

4. ガイドラインの検討結果

今年度は、広く開発が進められている医療用途で用いられると考えられるプラズマ技術を用いた医療用途の機器の中で、実用化に近く、かつ日本で早急にガイドライン化を進めていくべき案件について調査が行われ、委員会にて議論がなされた。

その結果、「3.2 調査結果」に基づき、低侵襲性のプラズマ止血機器に関して、まずはガイドライン化を進めて行くこととなり、平成 24 年度から具体的な検討が実施される予定となった。

5. 平成 23 年度の総括と今後の展望

日本を中心とした放電技術などの近年の進歩は、大気圧環境下で室温程度の「熱くない」プラズマを発生させる事を可能とし、これによって、プラズマの生体への直接照射が実現された。既製の治療機器による処置に比べて、プラズマ照射は、創傷治癒、がんの増殖制御、血液凝固や止血、血管新生の局面で有用で、分子メカニズムを含めた基礎研究が精力的に進められている。プラズマと生体の交互作用の解明はその優位性を明確にするため、今後の治療デバイス開発をさらに加速し、これによって臨床へのトランスレーションが進むであろう事は明らかであると考えられる。ライフサインス領域には、プラズマ技術と結びつくことで、医療イノベーションの実現（実用化）に至る研究シーズが数多く存在している事を、世界中の人々が気づいていると推測される。実際、国外に目を向けると、プラズマ関連技術は次世代の医療・ヘルスケア産業の基盤を担うと位置づけられ、激しい研究開発競争が展開されている状況である事は間違いないと考えられる。

日本のプラズマ発生・制御技術を医療・ヘルスケア産業界へ展開し、医療現場において真に望まれる医療機器の実用化を進めるとするならば、前述のテーマの中で、まずはプラズマ止血装置を進めることで、突破口が開かれると期待することができる。その理由としては、次の事項を例としてあげることができる。

･経済産業省･医療福祉機器産業課が主催した医工連携推進シンポジウム(2011/10/26)において、優先度の高いニーズであると取り上げられ、シンポジウムにおいて、プラズマ止血装置は、医療現場の課題解決に資する低侵襲性止血装置であるとのコンセンサスに至ったこと。

・東京大学医学部附属病院・外科で行なった消化器外科手術後の平均入院日数は、胃癌で 16.5 日、大腸癌では 13.8 日であり、その期間は術後障害の有無や重症度に依存する。当該機器の実用化によって、低侵襲性止血が実現することにより、亜急性の術後障害の予防や重篤度改善がなされ、3 日程度の平均入院日数の短縮が期待される。外科手術に止血操作は不可欠である事から、各科の手術が低侵襲化を目指すならば、当該機器は広く使用されると期待できる。平成 20 年度の医療施設調査によると、平成 20 年 10 月 1 日現在で、全身麻酔可能な施設は 3652 施設、年間約 224 万件の手術が行なわれていると推計されているので、機器の導入で、全患者の平均入院期間が 3 日短くなるとすると、年間で約 5 万円×3 日×200 万件＝3000 億円の医療費を削減できると期待されること。

・発生装置（100 万円）とディスポデバイス（10 万円）から構成される機器の普及による経済効果は大きく、ディスポデバイスの売上は 10 万円×200 万件＝2000 億円超/年と試算される事から、日本国内における医療機器産業の成長を促す事が期待されること。

このような状況を鑑みると、プラズマ技術を取り入れた止血デバイス開発のガイドラインを策定する事は、喫緊の課題であると言えるため、優先的に取り上げて進めるべきであると結論される。

そして、平成 24 年 3 月 9 日（金）に開催された「次世代医療機器評価指標検討会 （厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会 （経済産業省） 合同検討会」において、各種プラズマ医療機器のガイドライン化が将来的に可能であること、外国に先駆けて早急に進めてい

くべきであることが確認された。更に、低侵襲性の止血技術の実用化（承認）へのハードルは特に高くはないこと、医療現場のニーズから早急にかつ着実に進めていくべきであることが提言された。

医療現場の多様なニーズ、ガイドライン化による迅速な市場への後押しが求められるもの、日本企業等による優位性があるもの、経済効果があるもの等々の視点に基づき、今後も、医療用途で用いられるプラズマ医療関連機器等のガイドライン化を、国際標準化研究などと共に、相補的に進めていくべきであると考えられる。

参考文献等

1) スタンダード病理学 第 3 版 医学書院、監修 大西俊造（大阪大学名誉教授）他
2) 解剖学アトラス 第 3 版 医学書院、V. W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer　訳　越智淳三（滋賀医科大学名誉教授）
3) 組織学カラーアトラス医学書院、原著：Finn Geneser　訳：廣澤　一成
4) 腹腔鏡下胃切除術
5) 実践 婦人科腹腔鏡下手術
6) 胸腔鏡下肺癌手術
7) 肝胆膵高難度外科手術
8) 胃癌外科の歴史
9) 腹腔鏡下手術の基本手技 コンプリート DVD
10) Scheuer's Liver Biopsy Interpretation, 8th ed.
11) AFIP 4th Series No.11 Tumors of the Mediastinum
12) AFIP 4th Series No.12 Tumors of the Melanocytic Tumors of Skin
13) AFIP 4th Series No.13 Tumors of the Cervix,Vagina, and Vulva
14) プラズマ診断の基礎と応用、(株)コロナ社 2006 年 2 月発行
15) プラズマの生成と診断、(株)コロナ社 2004 年 1 月発行
16) プラズマ原子分子過程ハンドブック、大阪大学出版会
17) プラズマエレクトロニクス、菅井秀郎著、オーム社
18) プラズマ理工学、高村秀一著、名古屋大学出版会
19) プラズマエネルギーの全て、プラズマ・核融合学会編、日本実業出版社
20) Plasus Specline、LTB
21) K. E. Grund et al., Endoscope Surgery 2 (1994) 42.
22) G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets and A. Fridman, Plasma Process. Polym. **5**, 503 (2008).
23) M. Laroussi, IEEE Trans. Plasma Sci. **37**, 714 (2009).
24) M.G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, T. Nosenko, T. Shimizu, J. van Dijk and J. L. Zimmermann, New J. Phys. **11**, 115012 (2009).
25) A. Fridman et al., Plasma Processes and Polymers, Vol.7, No.3-4 (2010) 194.
26) Y. Sakiyama, D.B. Graves, J. Jarrige and M. Laroussi, Appl. Phys. Lett. **96**, 041501 (2010).
27) K. D. Weltmann, E. Kindel, T. von Woedtke, M. Hähnel, M. Stieber and R. Brandenburg, Pure Appl. Chem. **82**, 1223. (2010)
28) H. Sakakita and Y. Ikehara, Plasma and Fusion Research **5**, S2117 (2010) 1-4.
29) J. Ehlbeck, U. Schnabel, M. Polak, J. Winter, Th. Von Woedtke, R. Brandenburg, T. von dem Hagen and K.-D. Weltmann, J. Phys. D: Appl. Phys. **44**, 013002 (2011).
30) H.-W. Lee, G.- Y. Park, Y.-S. Seo, Y.-H. Im, S.-B. Shim and H.-J. Lee, J. Phys. D: Appl. Phys. **44**, 053001 (2011).
31) W. Kim, K.-C. Woo, G.-C. Kim and K.-T. Kim, J. Phys. D: Appl. Phys. **44**, 013001 (2011).

Ｖ－２　過去に策定した開発ガイドラインの英文化

体内埋め込み型能動型機器分野「高機能人工心臓システム　開発ガイドライン 2007」
バイオニック医療機器分野「神経刺激装置　植込み型神経刺激装置開発ガイドライン2010」
ナビゲーション医療分野「トレーニングシステム　開発ガイドライン 2010（案）」
について、国外への情報発信や国外からの問い合わせに対応するために、以下の英語版（暫定版）を作成した。

－－－

Ｖ－３　次世代医療機器　開発ガイドライン・評価指標セミナーの報告

新規技術を活用した次世代医療機器の開発の効率化、承認審査の迅速化をめざして、経済産業省および厚生労働省が連携して定めてきた、開発ガイドラインおよび評価指標の具体的内容と策定過程を、広く周知することを目的として「次世代医療機器 開発ガイドライン・評価指標セミナー」を実施した。

日時　：　平成 24 年 1 月 20 日（金）　13：00 ～ 17：30
場所　：　日本教育会館　8 階 第一会議室　（東京都千代田区一ツ橋２－６－２）
主催　：　経済産業省、厚生労働省
　　産業技術総合研究所、国立医薬品食品衛生研究所

1. プログラム

司会　：　産業技術総合研究所　副研究部門長　本間　一弘
　　国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部長　松岡　厚子

1.1 主催者挨拶

13：00 ～ 13：10

経済産業省 商務情報政策局医療・福祉機器産業室長	村上 智信
厚生労働省 医薬食品局医療機器審査管理室長	浅沼 一成

1.2 基調講演

13：10 ～ 14：00

「医療機器ガイドラインとは」 合同検討会座長、労働者健康福祉機構　中部労災病院長　吉田　純
「次世代医療機器評価指標の有用性」 医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第二部長　鈴木 由香
「医療機器開発におけるガイドラインの意義」 産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　研究部門長 赤松 幹之
「次世代医療機器評価指標作成事業について」 国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部長　松岡 厚子

1.3 ガイドライン説明

14：00 ～ 17：20

分　　野	開発ガイドライン／評価指標	講　　師
1. **体内埋め込み型能動型機器** （高機能人工心臓システム）	体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）	兵庫医療大学 学長　松田 暉
	植え込み型人工心臓の開発ガイドラインと臨床評価指標	東京大学医学部 特任教授　許 俊鋭
2. **テーラーメイド医療用診断機器**（DNAチップ）	DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標の策定	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部室長　鈴木 孝昌
	テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）＜開発ガイドライン＞	産業技術総合研究所 主任研究員　木山 亮一
3. **ナビゲーション医療** （手術ロボットほか）	軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標＜通知＞ 骨折整復支援装置に関する評価指標＜通知＞ 関節手術支援装置に関する評価指標＜通知＞	信州大学医学部 教授 本郷 一博
	ナビゲーション医療分野共通＜開発ガイドライン＞ 脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム＜開発ガイドライン＞ 骨折整復支援システム＜開発ガイドライン＞ ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保＜開発ガイドライン＞	産業技術総合研究所 研究グループ長　鎮西 清行
4. **バイオニック医療機器** （神経刺激装置）	神経機能修飾装置に関する評価指標について	国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部室長　中岡 竜介
	植込み型神経刺激装置＜開発ガイドライン＞	産業技術総合研究所 総括主幹　竹村 文
5. **体内埋め込み型材料** （高生体適合性インプラント）	整形外科用骨接合材料カスタムメイドインプラントに関する評価指標＜通知＞	東邦大学医学部 教授　勝呂 徹
	カスタムメイド骨接合材料＜開発ガイドライン＞	産業技術総合研究所 主任研究員　岡崎 義光
6. **再生医療** （細胞シート）	角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞シートに関する評価指標	大阪大学大学院医学系研究科 教授　西田 幸二
	再生医療（細胞シート）開発ガイドラインの策定	産業技術総合研究所 主任研究員　廣瀬 志弘

1.4 閉会の辞

17：20 ～ 17：30　　産業技術総合研究所　副研究部門長　本間　一弘

2. セミナー参加者の概要

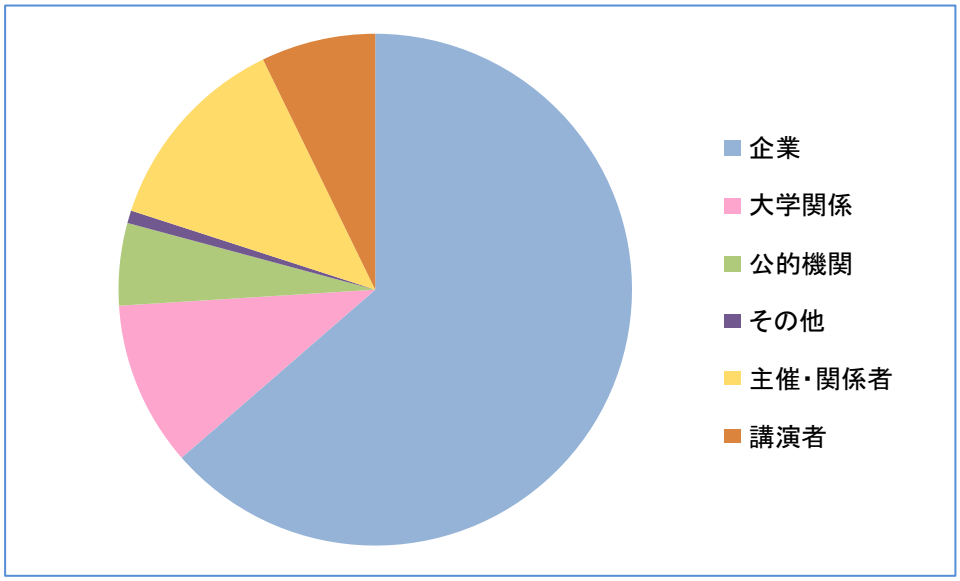
2.1 セミナー参加者

セミナー参加者は 250 名で、その概要は下表の通りである。

	所　属	参加者(名)	割合(%)
①	企業	159	64
②	大学関係	26	10
③	公的機関	13	5
④	その他	2	1
⑤	主催･関係者	32	13
⑥	講演者	18	7
	合　計	250	100

2.2 セミナー参加者の割合

セミナー参加者の割合は次の通りである。主催・関係者、講演者を除くと約 80%が企業関係者であった。



3. セミナー講演概要

3.1 主催者挨拶

⑴ 医療・福祉機器産業政策と開発ガイドライン事業について

経済産業省商務情報政策局医療・福祉機器産業室長
村上　智信

医療機器の世界市場は 5～8%の成長率であり、2015 年には 25 兆円にまで拡大すると予測されているが、日本国内の市場は 2 兆円強で、約 6 千億円の輸入超過で推移している。この状況を打開すべく、経済産業省では、「革新的な医療機器」の開発を支援する提案公募型の研究開発事業を行っている。また同時に取り組んでいる事業が開発ガイドライン事業である。開発された優れた医療機器を、より早く社会に提供するための指針が開発ガイドラインである。本事業を活用して、次世代医療機器の開発を円滑に進めていきたい。

⑵ 次世代医療機器評価指標について

厚生労働省医薬食品局医療機器審査管理室長
浅沼　一成

優れた医療機器であり、病気に苦しむ患者さんの助けになる医療機器であれば、早期に医療現場に届けたいと考えている。その一方で、医療機器は安全性、有効性、品質などを確認し、レギュラトリーサイエンスに基づいて審査を行う必要がある。こうした状況において、臨床現場での使用が予見される医療機器について、その評価を円滑に進めるための「羅針盤」となる次世代医療機器評価指標を作成している。この指標のポイントは、審査の効率化・迅速化を促すとともに、医療機器の研究開発にも役立てていただくことで、最終的には患者さんへ優れた医療機器の提供をサポートすることである。

3.2 基調講演

⑴ 医療機器ガイドラインとは

合同検討会座長　労働者健康福祉機構中部労災病院長
吉田　純

国民の長寿と質の高い生活を実現するために、新しい医療機器の開発と早期の臨床導入が不可欠である。そのためには、円滑な開発、効率的な薬事申請、迅速な薬事審査が必要になる。この課題を達成するために、経済産業省と厚生労働省が連携して、開発ガイドラインでは安全性、性能等、評価指標では有効性、評価方法等の指針を設定している。今日までに、医療機器開発ガイドラインは 12 件公表され、次世代医療機器評価指標は 14 件発出されている。今後は、国内だけでなく、海外にも展開することが求められている。

⑵ 次世代医療機器評価指標の有用性　－医療機器審査の立場から－

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　医療機器審査第二部長
鈴木　由香

医薬品医療機器総合機構では、対象となる医療機器の有効性、続いて著しく有害な作用が無いことを確認するリスク・ベネフィット評価を行っている。次世代の医療機器については、医療現

場のニーズから生まれ、改良・改正の積み重ねや技術革新が速く、また、新しい技術が導入されるため、確立された評価方法がないという現状にある。新しい医療機器をスムーズに医療現場に提供するためには、有効性・安全性の評価、確認方法、評価指標について、開発側と審査側の相場観に大きな隔たりがないことが重要で、このためにも次世代医療機器評価指標は大変に役立っている。

⑶ 医療機器開発におけるガイドラインの意義

産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　研究部門長
赤松　幹之

科学的な発明や発見が成されても、その成果が社会に役立つまでにはいろいろな問題や弊害などがあり、どうしても時間を要する（「死の谷」と考える）と共に、社会で使われるために必要なレベルといったものも明確にはなっていない。この点を明文化していくことが、ガイドラインの大きな狙いになっている。生体への安全性や適合性、信頼性等はどのように実験評価するかといった指針を明示することによってゴールが設定でき、研究開発が円滑に進展する。ガイドラインを整備していくことは、「死の谷」の時間を短く、「死の谷」を浅くすることができ、広く社会に貢献していくことになる。

⑷ 次世代医療機器評価指標作成事業について

国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部長
松岡　厚子

患者さんに品質・有効性・安全性に優れた医療機器を迅速に届けることは、医療機器行政の使命である。数年後に実用化が期待される新しい医療機器（次世代医療機器）については、審査側でも審査経験が乏しく、承認基準等も整備されていないため、承認審査の遅延が予想される。そこで、薬事審査の迅速化に資するために、次世代医療機器評価指標作成事業が開始された。評価指標作成のための、審査 WG の事務局を、国立医薬品食品衛生研究所が担当している。評価指標は法的な基準という位置付けではなく、次世代医療機器を対象とした現時点で考えられる評価項目を示したもので、承認審査の道しるべとして作成している。現在までに、再生医療、整形外科、神経外科、胸部外科、ナビゲーション医療、体外診断薬に該当する 14 件の評価指標を発出している。医療機器を迅速に臨床の現場に届けるためには、評価指標の作成作業と並行して、関連する学会や医療機関等とのレギュラトリーサイエンスに基づいた連携が重要である。

3.3 ガイドライン説明

3.3.1 体内埋め込み型能動型機器分野

⑴ 体内埋め込み型能動型機器（高機能人工心臓システム）

兵庫医療大学学長
松田　暉

我が国でも心臓移植が現実となるに伴い人工心臓の開発と導入への要望も高まり、加えて国産で世界に通用するデバイスが開発され、末期的心不全患者に応用できる人工心臓システムのガイ

ドラインづくりが始まった。対象は植え込み型で、在宅治療ができ、移植へのブリッジを主とするが、最終治療にも対応できるとした。治療のエンドポイントは 6 ヶ月とし、経過観察を続け１年後にも評価する。治験症例数は 15 例前後、海外データも考慮するとし、これに沿って国産二機種の薬事承認が早期に実現した。重要な点は、学会主導で施設基準等の指針を決め、市販後の調査にも対応するようにしたことである。

⑵ 植え込み型人工心臓の開発ガイドラインと臨床評価指標

東京大学医学部　特任教授
許　俊鋭

開発ガイドラインには、どのような要件を満たせば臨床に移ってよいのか、どの程度の性能を担保すれば発生するトラブルに対応できるのかを提示する重要な役割がある。こうした開発から承認に至る指針を示した開発・審査ガイドラインに基づいて開発された日本の人工心臓が、世界をリードする成績を得ているのは、日本の優れた開発能力も評価する必要がある。また、学会が主導して、行政や企業と連携し、施設認定、人工心臓管理技術認定、講習会・研修会、保険償還ルール等を推進したことも人工心臓による治療分野の早期構築に貢献している。市販後に必要となる各種基準を事前に想定してガイドラインを策定することが重要である。

3.3.2 テーラーメイド医療用診断機器分野

⑴ DNA チップを用いた遺伝子型判定装置に関する評価指標の策定

国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部室長
鈴木　孝昌

DNA チップは、遺伝子型を判定する装置と、遺伝子発現を解析する装置の 2 つに大別することができる。実用化が近い遺伝子型判定装置は、ヒト及び病原微生物を対象とし、診断に言及せずに正確に遺伝子型を判定できることを目的に評価指標を策定した。本評価指標は平成 20 年 4 月 4 日に室長通知にて公表されている。ポイントは、DNA チップはクラスⅢの体外診断用医薬品で、装置はクラスⅠであるが、両方を一体として評価する評価指標になっている点である。これにより、開発・審査の迅速化が図られている。遺伝子発現解析装置については、診断のアルゴリズムをどう評価するか等の難しい点も多いが、今年度中には評価指標案を報告する予定である。

⑵ テーラーメイド医療用診断機器（DNA チップ）＜開発ガイドライン＞

産業技術総合研究所　バイオメディカル研究部門　主任研究員
木山　亮一

本ガイドライン事業は平成 18 年度に開始し、平成 19 年度に遺伝子型検定用 DNA チップに関する開発ガイドラインを公表した。その中では、診断用 DNA チップの開発に重要なポイントを、測定装置、評価法、標準物質の 3 つに分けて、検討すべき項目や基準とすべき数値を記載した。さらに、その普及のため、平成 19 年度に標準仕様書の素案を検討した。一方で、遺伝子発現解析用 DNA チップについては、平成 21 年度から現在まで、遺伝子型検定用 DNA チップに遺伝子発現に関係する内容を加え、さらに様々な国内外の開発動向や FDA などの資料をもとに修正し、ガイドラインの改定を行っている。開発 WG（ワーキンググループ）は、審査 WG と連携しながら

開発に関わるガイドラインを策定し、その成果はそれぞれの WG から経済産業省の開発ガイドラインや厚生労働省通知（評価指標）、さらに、JIS の標準化などを通して、審査機関、工業会、企業、学会などに提示されている。

3.3.3 ナビゲーション医療分野

(1) ナビゲーション医療（手術ロボットほか）

軟組織に適用するコンピュータ支援手術装置に関する評価指標＜通知＞

骨折整復支援装置に関する評価指標＜通知＞

関節手術支援装置に関する評価指標＜通知＞

信州大学医学部　脳神経外科　教授

本郷　一博

審査 WG（ワーキンググループ）では、評価に対して留意する事項として、基本的な事項、非臨床試験、臨床試験の 3 つに分けて評価指標を策定している。基本的な事項としては、開発の経緯、品目の仕様、設置の条件、騒音・振動、保守点検、トレーニング計画、停電装置、対策などである。非臨床試験については、本分野の装置の共通部分における安全性と性能に関する必須評価項目と、多種に及ぶ各機能部位についても評価項目を提示している。必要な項目として、レジストレーションの方法と精度、End-to-end 性能評価、安全機構、動作状況表示、耐久性、ソフトウェア、自己診断機能などである。動物試験では、試験動物、試験プロトコールの評価と留意点を挙げている。臨床試験については、平成 20 年に「医療機器に関する臨床試験データの必要な範囲について」という通知が出ている。評価のポイントは、従来の手術と比較して、有効性の有無、安全性が同等以上であるかという点である。その他、正確性、迅速性、低侵襲性、術者の習熟度の影響、医療従事者の作業軽減度などの項目がある。臨床試験の症例数は、科学的根拠に基づいて、統計的な有意性ではなく、当該医療機器の有効性、安全性の評価に適切な症例数とするとしている。

(2) ナビゲーション医療分野共通＜開発ガイドライン＞

脳腫瘍焼灼レーザスキャンシステム＜開発ガイドライン＞

骨折整復支援システム＜開発ガイドライン＞

ナビゲーション医療機器の位置的性能の品質担保＜開発ガイドライン＞

産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　研究グループ長

鎮西　清行

ナビゲーション医療において、情報を取得し、それを提示し、それに基づいてアクションするという概念をナビゲーションロボットマトリクスと呼んでいる。これに degree of autonomy を組み込むと、本分野が将来的に向かう方向が示される。手術ロボットの安全性に関する国際規格の議論が始まっているが、この概念で整理することを提案している。現在までに 4 つのガイドラインを発表しているが、2008 年に発表した共通部分のガイドラインを中心に、その他のガイドラインを併せて活用してほしい。さらに、トレーニングシステムに関するガイドラインも近く発表する予定である。本分野のガイドラインの要点は、臨床使用状況を事前に想定して、設計に組み込むべきであるという点である。特に、機械の安全確保と滅菌洗浄性は重要で、事前に考慮してい

ないと、設計の振り出しに戻らなければならない事態になる。機械安全への対応については、医療側の JIS T0601-1 (IEC60601-1)でも求められているが、一般機械安全の体系により詳しくまとめられている。その他、臨床使用前のドライラン、位置性能に関する品質担保におけるディペンダビリティの考え方の導入、トレーニングメニューの設定、咄嗟の回避措置が困難なハザードへの対応などが重要である。

3.3.4 バイオニック医療機器分野

(1) 神経機能修飾装置に関する評価指標について

国立医薬品食品衛生研究所　医療機器部室長
中岡　竜介

本審査 WG では、評価指標の対象機器の絞り込みを行い、その結果、BMI、DBS、rTMS、人工網膜、血圧制御、心不全治療を取り上げた。各機器の仕組みを整理すると、期待される効果や作用部位が異なるだけではなく、神経信号を与えるか取り出すか、刺激が侵襲的か非侵襲的か等の違いがある。そこで、WG で検討した結果、絞り出した共通事項に対する評価指標と各機器個別の評価指標を作成し、その組み合わせで本分野の多種類の機器をカバーできると判断した。共通部分の評価指標は、FDA のガイドラインや人工心臓のガイドラインを参考に、また、新規技術の妨げにならないことを念頭に、工学的要素、医学的要素の 2 点から取りまとめた。なお、代替治療法よりも有用である可能性も考慮して、評価指標を取りまとめた。対象疾患・使用方法は個別の評価指標の対象とし、機器毎に文献等を基に具体的評価項目を挙げ、試験期間については、使用方法等を考慮して設定することとした。その他、システム原理と装置仕様、リスクマネジメント、性能・安全性・信頼性評価、動物実験時の留意点等について提示している。主要なエンドポイントとしては当該機器の適用前後の神経機能変化を明確に示すことができるものと、精神面における健康状態評価が可能であるものを設定することとし、副次的なものを QOL 評価で示すこととした。

(2) 植込み型神経刺激装置＜開発ガイドライン＞

産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門
システム脳科学研究グループ　主任研究員
竹村　文

本開発 WG では、平成 20 年度は調査・分析に主眼を置き、ISO や JIS 規格、欧米での開発・承認状況などについて分析し、本ガイドラインの策定方針として、使える規格はすべて網羅するように開発ガイドラインを作成するという方向性を決定した。平成 21 年度は前年度の成果を母体にして、具体的なガイドラインの策定を行った。本ガイドラインには、用語の定義、適用範囲、安全性や性能の具体的評価項目、付録として具体的な試験方法が記載されている。体内に埋め込むことが前提になることから、リードの状態、電気的な安全性、熱的な安全性、アラームに関する問題、さらに、EMC や機械的な試験についてもガイドラインとして規定している。本ガイドラインの特徴は、策定時の関連規格を可能な限り引用していることから、新規参入する企業の研究開発者にとって、包括的に適用規格全体を見渡せるガイドラインとなっている点である。このことは、本分野における技術展開、研究開発などをスムーズに進展させるものであると考えている。

今後の本開発 WG の活動として、機器開発側の要望や医療ニーズ、科学技術の進歩等に伴う本ガイドラインの改訂や追加修正等が重要になると認識している。

3.3.5 体内埋め込み型材料分野

⑴ 整形外科用骨接合材料　カスタムメイドインプラントに関する評価指標＜通知＞

東邦大学医学部　整形外科　教授
勝呂　徹

本審査 WG では、平成 21 年度に「整形外科用骨接合材料によるカスタムメイドインプラントに関する評価指標」を作成している。ここでの「カスタム」は、フルカスタムではなく、既承認品をミニマリーモディファイドさせて、患者の骨にベスト接合させることを意味している。整形外科手術の現状は、骨折手術が 35.6%、脊椎手術が 20%、膝関節手術が 18～20%、股関節手術が 18%程で、これが社会的なニーズである。約 1,000 名の整形外科医のアンケート結果では、骨プレート、骨端プレート、髄内釘、ボルト等のカスタム化に関する臨床的なニーズが最も高い。このデータを基に骨接合材料のミニマリーモディファイドを主眼とした評価指標を作成した。本評価指標の内容で重要な点は、カスタムメイドインプラントの設計は医師と連携すること、製造販売業者はカスタム化した条件の資料を保管すること、市販後調査で臨床的有効性を確認すること等が記載されている。平成 22 年度は股関節に関して、今年度は人工膝関節についてミニマリーモディファイドに基づくカスタムメイドインプラントの評価指標の作成を行っている。

⑵ カスタムメイド骨接合材料＜開発ガイドライン＞

産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　主任研究員
岡崎　義光

本開発 WG が作成している骨接合材料分野の開発ガイドラインの背景として、高齢者の骨折は要介護となる、現状では輸入品が多く日本人の骨格形状に合わない、臨床現場からは患者に合わせたカスタム化が望まれている等が挙げられる。こうした状況から、日本人に合った製品開発への期待、及び臨床現場からの要望をまとめ上げる形で開発ガイドラインが策定されている。本ガイドラインは、審査側の評価指標＜通知＞を活用する際に、併用することによってより判断し易い工夫がなされている。具体的には、学術的な分野だけではなく、試験法の考え方や解析方法などが例示してあるので、開発から承認申請まで円滑に製品開発のための各種作業を進めることができる。今後は、カスタム化の範囲がさらに広がり、将来的には患者に合わせたフルカスタム化も期待されていると考えている。

3.3.6 再生医療分野

⑴ 角膜上皮細胞シートおよび角膜内皮細胞シートに関する評価指標

大阪大学大学院医学系研究科　教授
西田　幸二

再生医療分野では、表皮のシートは既に産業化され、骨、軟骨、角膜、心筋、食道粘膜などは臨床研究段階に入っている。本審査 WG では、再生医療の審査の迅速化に寄与するために、実用

化に近い領域の分野を選んで、評価指標を作成する方針で活動している。既に、重症心不全治療用細胞シート、角膜上皮細胞シート、角膜内皮細胞シート、歯周病細胞シート、関節軟骨再生製品の 5 つについては、通知として公表されている。平成 19 年に角膜上皮細胞シートの評価指標を作成し、平成 20 年にその品質及び安全性を確保するための技術要件について局長通知で公表している。本通知には、動物試験、臨床試験、製品の品質管理などについて記載されているが、製品については、細胞シートの形態や細胞の特性に関する確認項目も提示されている。細胞シートの最終製品の確認項目の例として、シートの欠損状態、シートの剥離、細胞数、細胞生存率、有用細胞の純度、重層化状態などについて、その確認方法などが具体的に示されている。その他詳細については、通知をご覧いただきたい。

⑵ 再生医療（細胞シート）開発ガイドラインの策定

産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　主任研究員
廣瀬　志弘

再生医療分野において、最新の再生医療に期待する国内の潜在患者数は 100 万人を超えていると言われている。こうした状況に対応して臨床研究も多岐に亘って展開しているが、それに応えるべき産業界では多くの課題を抱えている。特に無菌的操作は、人手と時間とコストを多大に要し、産業化の大きな妨げになっている。こうした背景から、本開発 WG は、この問題をクリアすべく開発ガイドラインの策定を行っている。平成 17 年度から本 WG を開始し、ヒト細胞を培養するための一連の装置の設計ガイドラインを策定している。ヒト細胞の培養における最大の問題は、無菌的な操作を行う必要があるが、最終製品である細胞・組織は滅菌不可という点である。この問題を解決する方法として、安心・安全でコストも低減できるアイソレータ技術の活用が有効であると判断した。平成 20 年 6 月に、ヒト細胞培養加工装置設計ガイドラインを提案し、平成 22 年 2 月に改訂版を発出した。続いて、平成 22 年 11 月に除染パスボックス設計ガイドラインを策定し、昨年度には無菌接続インターフェイス設計ガイドラインを策定した。今年度は、ヒト細胞自動培養加工装置設計ガイドライン、ヒト細胞・組織 の搬送ガイドラインの策定を行い、一連のガイドラインづくりを進めている。今後は、再生医療の産業化への開発ガイドラインの寄与や、開発ガイドラインの国際的な調整と規格化が重要になると考えている。

閉会の辞

産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門　副研究部門長
本間　一弘

次世代医療機器に関する、開発ガイドライン策定事業及び評価指標作成事業は、経済産業省と厚生労働省が連携して進めている。この意図するところは、先進的で優れた医療機器を、効率的に開発し、迅速に審査し早期に臨床の現場に導入することにある。そのために、開発ガイドライン策定および評価指標の作成を行った。

今回は本事業の一部を紹介したが、詳細については本日の資料および各機関のホームページをご覧いただきたい。

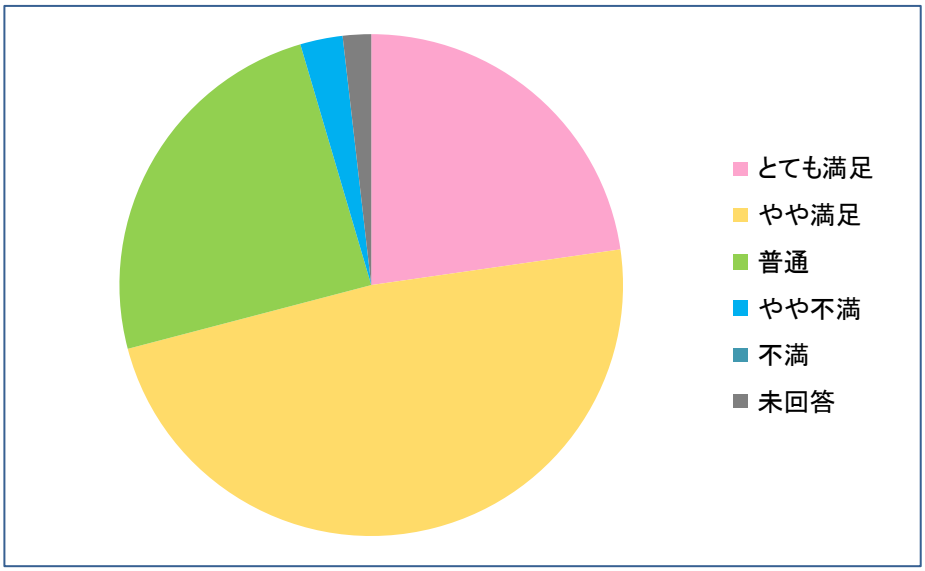
4. ガイドライン・セミナー来場者のアンケート集計結果

次世代医療機器　開発ガイドライン・評価指標セミナーへの来場者は 250 名で、講演者と主催・関係者の 50 名を差し引いた 200 名のうち、110 名（55%）からアンケート回答を得た。アンケート事項 5 項目の集計結果を以下に示す。

1. 本日のセミナーの感想について、該当する番号ひとつを〇で囲んで下さい。
　　①　とても満足　　②　やや満足　　③　普通　　④　やや不満　　⑤　不満

■アンケート回答者数：110 名/200 名（55%）

	感　想	回答数(名)	割合(%)
①	とても満足	25	23
②	やや満足	53	48
③	普通	27	24
④	やや不満	3	3
⑤	不満	0	0
⑥	未回答	2	2
	合　計	110	100



各感想回答者のコメント
33 名/110 名（30%）

No.	コ メ ン ト	回答数
■とても満足　：　7 名/25 名（28%）		
①	内容が濃いのでもう少し時間がほしい、又はテーマを絞り内容を集約してほしい。	3
②	ガイドラインの利用法、薬事との関連が学べて良かった。貴重な話を聞くことができた。	2
③	開発ガイドライン、評価指標について取組まれた内容を網羅的に知ることができた。	1
④	医療機器の開発に関して考えるべき事、注意すべき事等が理解できた。	1
■やや満足　：　16 名/53 名（30%）		
①	内容が濃いのでもう少し時間がほしい、質疑応答時間を多く、会場はもう少し広く。	5
②	講演スライドすべての情報が欲しい、さらに具体的に詳細な話が聞きたい。	5
③	先端医療機器の道標、指標が聞けて有用であった。期待以上のセミナーであった。	2
④	ガイドライン策定の大きな流れが分かった。	2
⑤	ガイドライン策定事業は理解できたが未着手分野が多く、商品化が少ないのが残念。	2
■普通　：　8 名/27 名（30%）		
①	内容が濃いのでもう少し時間がほしい、又はテーマを絞り内容を集約してほしい。	3
②	講演スライドすべての情報が欲しい。さらに具体的に詳細な話が聞きたい。	3
③	ガイドラインの活用法を含め、今後に役立つ内容であった。目的が達成できた。	2
■やや不満　：　2 名/3 名（67%）		
①	講演概要集とスライド内容が一致していない、スライドが見難く内容が難しい。	2
	合　計	33

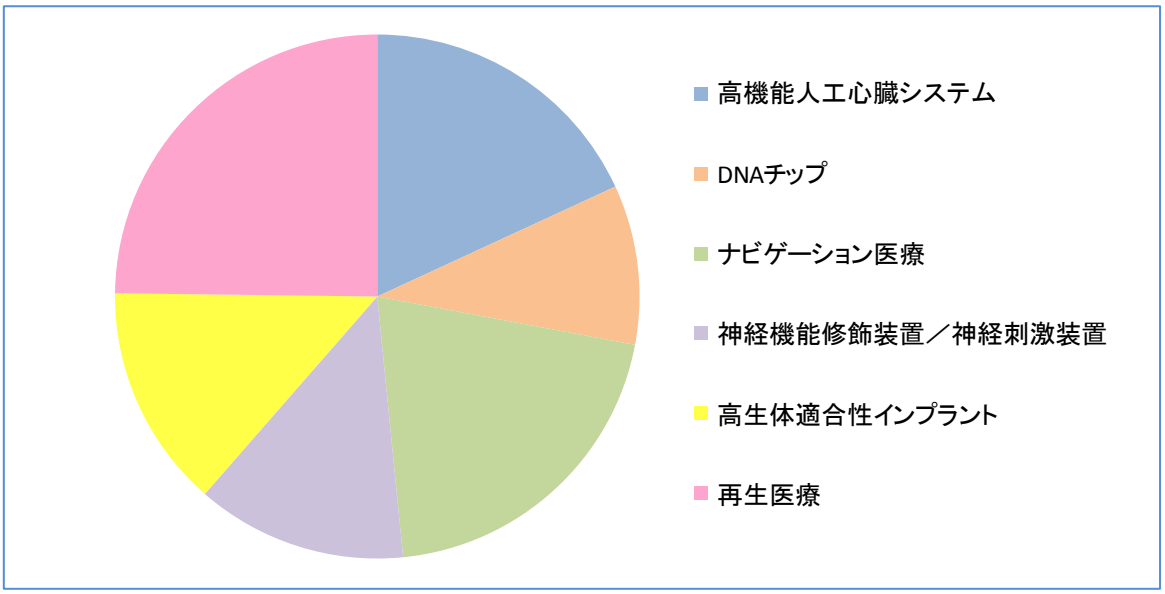
コメントの集計

No.	コ　メ　ン　ト（多数順）	回答数
①	講演時間を長くするか演題を少なくし、質疑応答などにも時間的余裕が欲しい。	11
②	講演スライドの全情報が欲しい。さらに具体的で詳細な講演を聞きたい。	10
③	ガイドラインの主旨・目的・方針等や、薬事業務における利用法などが理解できた。	10
④	ガイドライン策定事業は理解できたが未着手分野が多く、商品化が少ないのが残念。	2
	合　計	33

2. 各開発ガイドライン・評価指標の説明をお聞きになって、興味をもった分野の番号を〇で囲んで下さい。(複数回答可)

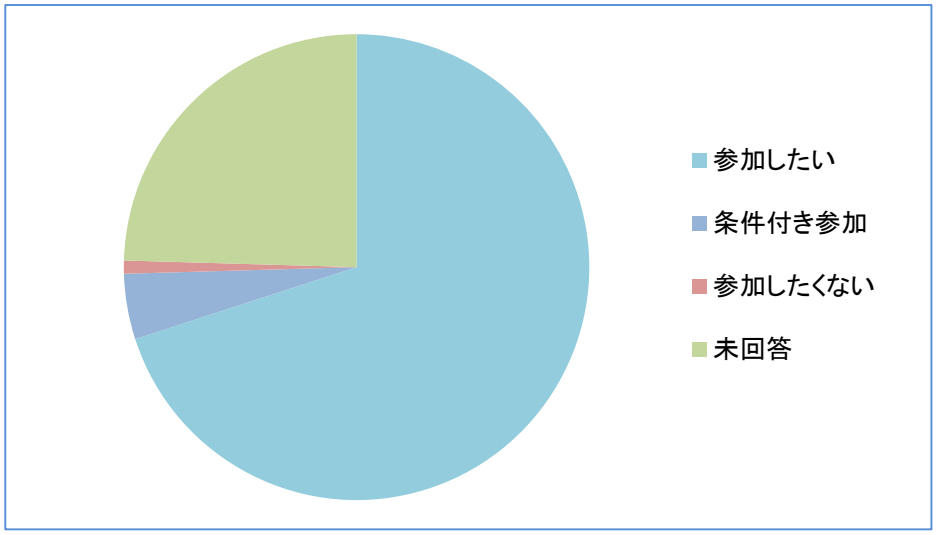
① 高機能人工心臓システム ② DNA チップ ③ ナビゲーション医療(手術ロボットほか)
④ 神経機能修飾装置／神経刺激装置 ⑤ 高生体適合性インプラント ⑥ 再生医療

No.	分 野	回答数	割合(%)
①	高機能人工心臓システム	46	18
②	DNA チップ	25	10
③	ナビゲーション医療	52	20
④	神経機能修飾装置／神経刺激装置	33	13
⑤	高生体適合性インプラント	35	14
⑥	再生医療	63	25
	合 計	254	100



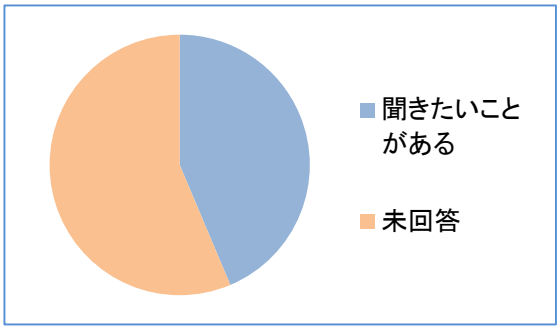
3. 今後もこのようなセミナーがあれば参加したいと思いますか。また、参加するとしたらどのようなことを聞きたいですか。

No.	今後の参加意思	回答数	割合（%）
①	参加したい	77	70
②	条件付き参加	5	4.5
③	参加したくない	1	1
④	未回答	27	24.5
	合　計	110	100



今後のセミナーで聞きたいこと

聞きたいことがある	48
未回答	62
合　計	110



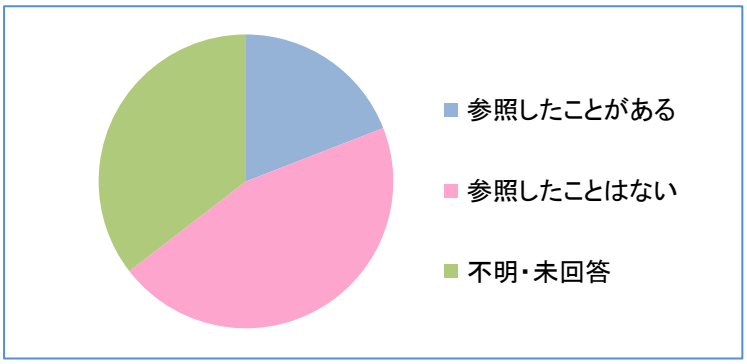
今後のセミナーで聞きたいこと

No.	今後のセミナーで聞きたいこと	回答数
■ ガイドライン策定事業関連		
①	ガイドライン策定事業における基本的な考え方、検討過程の概要、難しかった点などについて	6
②	ガイドライン各分野の詳細（具体例）、ガイドライン各分野における研究機関・企業の動向	5
③	ガイドラインの利用・応用例、成功事例、市販後調査による規定項目の妥当性などについて	4
④	ガイドラインと法規制、PMDA 審査などとの関連性とその実際について	2
⑤	ガイドライン策定事業への課題参入の条件について	1
	計	18
■ 医療機器産業関連		
①	行政側からの産業界への課題、要請、要求、促進策などに関するセミナー	2
②	日本と海外における医療機器に関する法規制、研究開発、市場などの比較	2
③	医療機器の最先端情報について	1
	計	5
■ 薬事業務関連		
①	医療機器の開発～承認の流れと照会・対応例、国内外の申請手続きと具体例について	4
②	品質管理と管理項目、市販後の安全対策、トラブルシューティングの具体例とその対策について	3
③	迅速な審査に乗るためのポイント、デバイスラグの解消策について	2
④	要求事項に関する要否判断の基本的な考え方と実例による解説	1
⑤	その他（生体適合性に関する ISO 対策、EMI＆EMC、一般医療機器について）	3
	計	13
■ 個別医療機器関連		
①	インプラント分野　：　人工骨、人工軟骨、生体吸収性材料、体内・体外材料の考え方など	6
②	再生医療と具体的な医療機器、iPS 細胞の現状と将来、細胞医薬品、細胞治療薬の産業化	6
③	神経機能関連医療機器	1
④	歯科医療分野	1
	計	14
	合　計	50

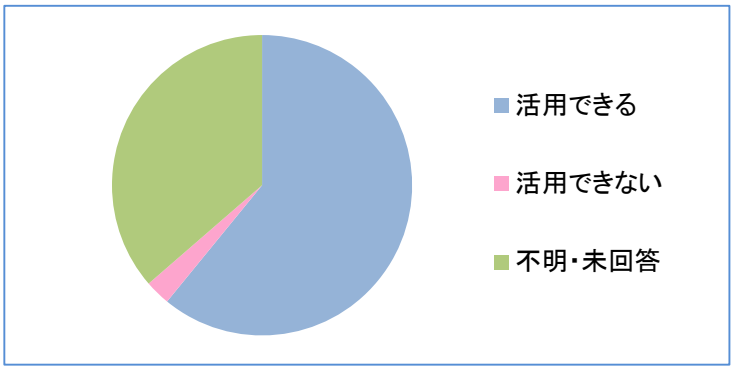
（重複 2 件）

4. これまで、製品開発の際に本日の開発ガイドラインや評価指標を参照されたことがありますか。
また、今後の製品開発の際に開発ガイドラインや評価指標を活用できると思いますか。

No.	開発ガイドラインや評価指標を参照したことがあるか	回答数	割合（%）
①	参照したことがある	21	19
②	参照したことはない	50	45.5
③	不明・未回答	39	35.5
	計	110	100

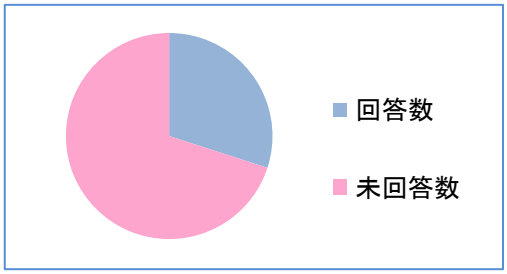


No.	開発ガイドラインや評価指標を活用できるか	回答数	割合（%）
①	活用できる	67	61
②	活用できない	3	3
③	不明・未回答	40	36
	計	110	100



5. 今後、開発ガイドライン・評価指標の策定を希望される医療機器の分野や、具体的な医療機器等がございましたら、ご記入下さい。

回答数	33
未回答数	77
計	110

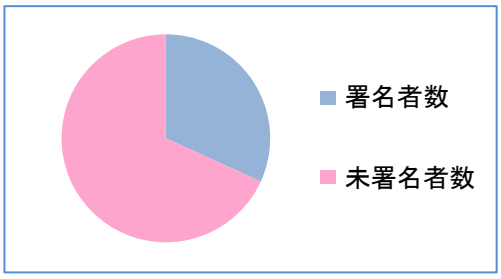


No.	開発ガイドライン・評価指標の策定を希望する医療機器の分野や医療機器等	回答数
①	再生医療分野　：　細胞シート、細胞治療薬、細胞加工関連医療機器	7
②	ドラッグデリバリーデバイス	3
③	整形外科分野　：　活性人工骨、樹脂系材料、カーボン系材料など	3
④	高生体適合性インプラント分野　：　完全カスタムメイド化	2
⑤	内視鏡及び関連医療機器	2
⑥	コンビネーションプロダクト	2
⑦	神経機能修飾装置／神経刺激装置	2
⑧	通信機能医療機器分野　：　ヘルスケアデバイス（無線携帯端末）など	2
⑨	看護系医療機器分野、リハビリテーション機器分野、歯科医療分野	各 1
⑩	プラズマ応用技術分野、分子イメージング診断分野	各 1
⑪	放射線治療装置（中性子線、粒子線によるもの）、がん治療機器	各 1
⑫	薬剤溶出ステント、リボソーム系の製造機器	各 1
⑬	血管内治療デバイス、収束超音波、エネルギーデバイス（電気メス、VS メス）	各 1
⑭	動脈硬化指標評価機器、骨密度測定評価機器	各 1
⑮	プロテオームと表現型データベースによる個別化医療	1
⑯	臓器移植支援装置（機能回復、機能評価等）	1
⑰	ソフトウェア関連	1
	計	40

（重複 7 件）

アンケートの署名者数

署名者数	35
未署名者数	75
計	110



アンケート集計結果の概説

(1) ガイドライン・セミナーの参加者は、講演者と主催・関係者を除くと、約 80%（159 名）が企業関係者であった。

(2) セミナーの感想は、「とても満足」と「やや満足」で 71%、「普通」の 24%を合わせると 95%で、参加者には有意義なセミナーであった。

(3) 参加者のコメントから、「内容が濃い」、「時間が短い」、「さらに詳細な話を」、「全スライド情報が欲しい」といった意見が多く、本事業説明への要望の高さを示している。

(4) 興味を持った分野についてはほぼ同等であるが、「再生医療」、「ナビゲーション医療」が順に高位を占めた。

(5) 「今後もこのようなセミナーに参加するか」、については条件付きも含めると、74.5%が「参加したい」と回答。未回答者を除くと、99%が「参加したい」と回答している。

(6) 今後のセミナーで聞きたいことについては、ガイドライン策定事業の実態や動向、成果について、また、個別分野ではインプラントと再生医療関連の希望が多い。

(7) 開発ガイドライン及び評価指標の活用度については、未回答者を除くと、「参照したことがある」30%に対して、「参照したことはない」は 70%であった。また、「活用できる」96%に対して、「活用できない」は 4%であった。今後は、開発ガイドライン及び評価指標の活用度が高まると予測される。

(8) 本事業による開発ガイドライン及び評価指標の希望分野については、幅広く分散傾向にあったが、再生医療分野への希望が 1 位を占めた。

(9) アンケートへの記名無記名に関しては、署名者は 33 名（32%）であった。

Ⅵ. 事業の評価と今後への課題

本委託事業では、産業技術総合研究所内部に「医療機器開発ガイドライン検討実務委員会（委員長：赤松幹之　ヒューマンライフテクノロジー研究部門長）」を設置し、経済産業省「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」および厚生労働省「次世代医療機器評価指標検討会」合同検討会において決定された医療機器ガイドライン策定対象分野について、関連する医学系学会・工学系学会、開発企業等から構成されるワーキンググループを設置し、技術調査、ガイドライン策定のための問題点の抽出、ガイドラインにおいて規定すべき内容の実証試験などを実施した。

1. 再生医療分野（細胞シート）

14 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3 回の開発 WG 委員会に加えて 2 回のタスクフォース委員会や電子メール会議などにより、「細胞・組織加工品の研究・開発におけるヒト細胞・組織の搬送に関するガイドライン（案）」を策定した。これは、適用範囲、用語の定義、一般的要件、温度管理、搬送の工程管理、搬送品の受渡し確認、搬送作業者のトレーニングなどを骨子とする。検討過程において、ISO（特に､TC150 と TC198）における議論との整合を図った。他方、「ヒト細胞自動培養加工装置についての設計ガイドライン（案）」も検討した。これに関しては、次年度以降において開発ガイドライン化を図る。

2. 再生医療分野（組織[軟骨]再生における性能評価技術）

13 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、2 回の開発 WG 委員会および電子メール会議などにより、軟骨再生における性能評価技術の開発ガイドラインの策定に向けて、「軟骨再生における性能評価技術開発ガイドライン」の検討項目を選定し、素案を作成した。検討に際しては、海外のガイドライン（FDA ガイダンスなど）との整合を図り、再生医療製品に特有の画像診断評価技術等についても検討に加えた。

次年度以降において開発ガイドラインを提案する。

3. 体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）

14 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、4 回の開発 WG 委員会と電子メール会議などにより、カスタムメイド人工膝関節の開発ガイドラインの策定を目的に、製品化のプロセス、力学的安全性試験の考え方などを中心に開発の視点から検討を行った。また、耐久性の試験方法の検討において、試験試料、治具、外注試験、作動油の交換、試験機の校正等に関する実証試験を実施した。以上の検討結果から、「高生体適合性[カスタムメイド]人工膝関節の開発ガイドライン（案)」を取りまとめた。提案する開発ガイドラインは、適応範囲、引用規格、用語及び定義、カスタムメイド人工膝関節の種類、製造可能な条件、製品化のプロセス、機械的試験を骨子とする。関連する産業の展開から、今後において、カスタムメイド脊椎インプラントおよびカスタムメイド人工関節（肘関節、足関節等）に関する開発ガイドラインの策定が必要である。

4. ナビゲーション医療分野（手術ロボット）

7 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、2 回の開発 WG 委員会や電子メール会

議などにより、当初の目的である「ナビゲーション医療分野」共通部分ガイドライン(2008 年策定)の改訂を検討した。これは、関連規格等の改正や海外における開発動向などへの対応、国内で製品化が想定される機器への対応などを主眼とする。トレーニング設計の開発プロセスへの統合、複雑な機構内部の洗浄性の評価方法、力覚フィードバック技術、冗長自由度のあるリンク機構技術、単孔手術用マニピュレータシステムなどへの対応を骨子とする。次年度以降において改訂提案する。

5. テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用 DNA チップ）

8 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、3 回の開発 WG 委員会と電子メール会議などにより、開発ガイドラインの策定を進めた。策定に際して、米国 FDA 資料、MAQC（Micro Array Quality Control）報告、SPIDIA（Standardization and improvement of generic pre-analytical tools and procedures for in-vitro diagnostics）中間報告などの参考資料を分析した。また、別途実施した委託調査により国内企業の開発動向や薬事申請に関する国内外の動き、標準化動向などに関しても分析を加えた。これらの結果を踏まえ、「遺伝子発現解析用 DNA チップ開発ガイドライン」を改訂提案した。当該開発ガイドラインは、「測定装置(チップと装置)、評価法、標準物質」を骨子とした。次年度以降は策定した開発ガイドラインの内容において、標準物質や評価方法などに関する標準化推進の支援活動などを実施する。

6. 画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）

14 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、5 回の開発 WG 委員会や電子メール会議などにより、CADx（コンピュータ診断支援装置）に関する開発ガイドラインを検討した。検討に際しては、審査 WG にて検討した「コンピュータ診断支援装置に関する評価指標」（薬食機発 1207 第 1 号、平成 23 年 12 月 7 日）を参照して評価項目を選定し、技術的内容などを定めた。FDA の審査過程や国内外の開発状況も同時に分析した。CADx の定義、CADx 評価のための技術的指針（使用するデータの条件、検出性能、評価に対して留意すべき事項など）、利用環境（組み合わせるハードウェアとソフトウェア、SOUP アイテムへの対応、ネットワークセキュリティなど）、安全性・品質管理などを骨子とする。他方、平成 22 年度に提案した「コンピュータ検出支援装置におけるソフトウェア品質管理開発ガイドライン」の改訂（CADx 装置への対応）を進め、開発ガイドラインの改訂提案を行った。策定する開発ガイドラインは、審査 WG にて検討した評価指標と対を為す。CAD 装置のみならず、CAD ソフトウェア単体についても、開発および薬事審査に必要な評価項目を定めた。他方、臨床データ収集代替法に関する評価項目の抽出に関しては再委託として、名古屋大学医学部保健学科に研究班（班員：7 名）を組織して検討を依頼した。「電子ファントムを用いることは困難であり、臨床画像を用いるべきであり、早期に標準画像としての特徴を持つ臨床画像データベースを構築する必要がある」との提言を受けた。

7. 運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）

13 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、2 回の開発 WG 委員会と電子メール会議などを実施した。関連技術に対する FDA での対応状況や国内外における研究開発の状況を調査分析した。この結果、医療機器としての定義を明確にし、関連する産業育成に資する開発ガイドラインの策定は有意義との結論を得た。このため次年度以降にて、関連する技術および想定される

医療機器に対する開発ガイドラインを策定する。

8. プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）

9 名の委員で構成する開発ワーキンググループを組織し、2 回の開発 WG 委員会と電子メール会議などを実施した。今年度はプラズマ応用技術の現状分析を行い、医療機器として適用する範囲を定め、そのなかで開発ガイドラインとして作成すべき品目、あるいは技術を選定することを目的とした。検討した結果、先ず、止血装置に関する開発ガイドラインの策定をすべきとの結論を得た。次年度においてガイドライン化を推進する。

あとがき

医療機器の臨床導入のためには、円滑な機器の開発、迅速な薬事審査、市販後の安全維持を総括的に検討すべきである。これにより、関連する産業の発展、国際競争力の強化､安心・安全な機器の利用、国民の QOL の向上に大きく寄与する。円滑な機器の開発と迅速な薬事審査などのためには医療機器ガイドラインが有益である。これを策定することが求められ、本事業が開始された。

平成 23 年度は、再生医療分野（細胞シート）、再生医療分野（組織[軟骨]再生における性能評価技術）、体内埋め込み型材料分野（高生体適合性[カスタムメイド]インプラント）、ナビゲーション医療分野（手術ロボット）、テーラーメイド医療用診断機器分野（遺伝子発現解析用 DNA チップ）、画像診断分野（コンピュータ診断支援装置）、運動機能回復訓練機器分野（運動機能訓練用医療機器）、プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）の 8 課題の開発ワーキンググループを設置し、厚生労働省の事業に基づいて設置された審査 WG と連携して開発者および審査関係者に有益な事項に関して技術的側面から検討した。この結果、再生医療分野および体内埋め込み型材料分野において２件の開発ガイドライン（案）およびテーラーメイド医療用診断機器分野および画像診断分野において２件の開発ガイドライン（改訂案）を提案するに至った。

他方､本事業において過去に提案された 18 件の開発ガイドラインに対して、学会における講演、工業会に対する解説、インターネットを利用した情報の開示、英文化して諸外国に対応などを実施し、加えて、「次世代医療機器 開発ガイドライン・評価指標セミナー」を開催して普及に努めた。

合同検討会委員および開発 WG 委員はもとより、審査 WG 委員、経済産業省および厚生労働省の関係者各位､関連する工業会および学会の関係者の方々には多くのご支援と情報提供並びに有益な助言を頂いた。実務委員会を代表して心から感謝申し上げる次第である。

平成２４年３月

独立行政法人　産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
本間　一弘

この報告書は、平成 23 年度に独立行政法人　産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

― 禁無断転載 ―

平成 23 年度　戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
（医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業）
事業報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関１－３－１
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課
TEL：03-3501-1562
FAX：03-3501-0315
URL：http://www.meti.go.jp/

発行

〒305-8566
茨城県つくば市東１－１－１
独立行政法人　産業技術総合研究所　ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX：029-861-7840
E-Mail：human-ws-ml@aist.go.jp